



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**FACTORES INTERFERENTES DE LA FASE PREANALÍTICA QUE AFECTAN
LOS RESULTADOS DE EXÁMENES DE LABORATORIO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

AUTORA: JAVIERA QUIJADA RAVANALES

PROFESORA GUIA: TM.Mg. CLAUDIA ARAYA ILUFIZ

TALCA-CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	8
MARCO TEÓRICO.....	9
1. Etapas del laboratorio clínico.....	9
2. Fase Preanalítica.....	13
3. Fases que componen la etapa Preanalítica	14
3.1. Instrucciones preanalíticas y requerimientos del paciente:.....	14
3.2 Ingreso del paciente al sistema:	15
3.3 Toma de muestra.....	17
3.3.1 Recolección de orina	21
3.3.2 Recolección de heces y test de Graham	23
3.3.3 Recolección de otros fluidos	25
3.4 Transporte de muestra.....	29
3.5 Preparación de la muestra (Preanálisis)	34
4. Factores más frecuentes que afectan los resultados de exámenes.....	41
4.1 Tiempo de torniquete o Ligadura:	41
4.2 Uso erróneo de tubos de recolección de muestra.....	43
4.3 Temperatura y tiempo de transporte.	46
4.4 Cumplimiento de prerequisites.....	49
4.5 Identificación de la muestra	52
5. Otros factores interferentes	54

5.1	Contaminación de hemocultivos.....	54
5.2	Muestras hemolizadas.....	56
5.3	Muestras coaguladas	59
6.	Factores de la etapa preanalítica y su impacto en la fase analítica	61
6.1	Acreditación de calidad en Chile	63
	CONCLUSIÓN.....	69
	REFERENCIAS.....	70

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Ciclo de una muestra en el laboratorio clínico.	11
Figura 2: Instrucción para la toma de exámenes de sangre en general.	14
Figura 3: Sistemas de venopunción.....	19
Figura 4: Método recolección de orina.	23
Figura 5: Modelo de embalaje para transporte de una muestra con riesgo biológico.....	32
Figura 6: Comportamiento de metabolitos en muestras hemolizadas.....	58
Tabla 1: Calibre de agujas.....	20
Tabla 2: Posibles causas de rechazo para el procesamiento de una muestra	37
Tabla 3: Orden de llenado de tubos.....	44

RESUMEN

La etapa preanalítica es el inicio del ciclo de procesamiento de una muestra dentro del laboratorio clínico, compuesto por el paciente quien inicia con la consulta médica, el médico el cual atiende al paciente y da orden de examen, el laboratorio que recibe la orden, toma la muestra, la procesa y emite un resultado, para que el doctor realice su diagnóstico e informe al paciente su estado. La etapa preanalítica está compuesta por sub-etapas, extra-laboratorio que la integran paciente y médico, y la intra-laboratorio compuesta por 5 etapas, las instrucciones y requerimientos, ingreso de paciente al sistema, toma de muestra, transporte de la muestra y la preparación de la muestra para el análisis, cada una de ellas se ve enfrentada a distintos factores que influyen en el análisis y posterior resultado de la muestra a analizar. Se encontró que algunos de los errores más frecuentes son ligados a la etapa de toma de muestra, asociado a factor humano, donde el cumplimiento de los prerequisites puede ser una fuente de generación de error, el proceso de ligadura o torniquete, no cumplir con el orden de los tubos de recolección y una mala identificación de la muestra. Otra etapa involucrada es la del transporte de la muestra, como el traslado a una temperatura y tiempo inadecuado. Los errores que se pueden cometer exponen la seguridad del paciente y la calidad que tiene el laboratorio clínico.

Palabras claves: Procesamiento de una muestra, Etapa Preanalítica, Errores en la etapa preanalítica del laboratorio, Gestión de calidad en el laboratorio, Calidad en el laboratorio.

INTRODUCCIÓN

El trabajo del laboratorio clínico es crucial para el diagnóstico de un paciente, por lo que toma vital importancia su correcta realización. De este trabajo depende la declaración de una enfermedad en el paciente, el tratamiento y su monitoreo. Llevar el control de la realización de un examen le da la seguridad al paciente y al médico tratante que el resultado es totalmente fidedigno y se correlaciona con el real estado de salud del paciente.

El procesamiento de un examen en el laboratorio clínico está expuesto a distintos factores, que se pueden dar durante distintas etapas que componen el ciclo de procesamiento, como en la toma de muestra, en el transporte hasta el laboratorio, y/o durante su procesamiento. Cada una de estas etapas se puede ver influenciada por la temperatura a la cual es procesado, su homogenización al momento de la extracción o el tiempo en el que es procesado, cambiando algunas características de la muestra analizada.

En los últimos años el trabajo que concierne al laboratorio clínico ha sido estudiado para así conocer a fondo su labor y poder corregir ciertos factores que conllevan a errores en la realización de un examen. Se describe que el ciclo total del procesamiento de una muestra conlleva tres fases: preanalítica, analítica y post-analítica. Estas tres etapas incluyen desde la participación del médico, quién es el que emite la orden del examen y luego procede a la interpretación de ellos; el paciente, quién tiene la orden de realización de los exámenes y debe cumplir con ciertos requisitos para la obtención de la muestra; por último, la participación del laboratorio el cual integra las tres etapas del ciclo de procesamiento, pues se encarga de la recolección de la muestra, su procesamiento, y la validación de los exámenes que son interpretados posteriormente. Al estar presente en las tres etapas, es importante que el laboratorio clínico realice su trabajo rigurosamente y evitando cualquier interferente. En el caso de la etapa analítica, gracias al control de calidad interno del laboratorio, se tiene un

mayor control del trabajo, pues con ello se puede ver el procesamiento del equipo automatizado bajo controles patológicos y normales los cuales son estandarizados, por lo que, en esta etapa, ya se conocen bastantes interferentes y cuáles son las correcciones que se pueden aplicar en caso de que los equipos no estén cuantificando de manera correcta los parámetros analizados.

En el caso de la etapa preanalítica, si bien se conocen algunos factores interferentes que afectan los resultados de los exámenes, se hace necesario recabar información actualizada que permita acotar aquellos interferentes que afectan de mayor manera los resultados y que aporten a la prevención de los errores más habituales o puntos críticos de la práctica diaria en el laboratorio clínico. Esto permitirá establecer un ordenamiento simple y general de cómo abordar las variables relacionadas con las prestaciones de laboratorio que se ven afectadas por la etapa preanalítica, permitiendo presentar lineamientos procedimentales mínimos y básicos del proceso de análisis de las muestras, además de reunir ciertas recomendaciones para abordar el manejo de los errores mencionados anteriormente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Sintetizar información actualizada sobre los aspectos más relevantes de los factores interferentes de la fase preanalítica, que afectan los resultados de exámenes de laboratorio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Realizar una búsqueda sistemática y actualizada de artículos relacionados a la fase preanalítica.
2. Identificar los factores más frecuentes de la fase preanalítica que afectan a los resultados de exámenes de laboratorio.
3. Relacionar los factores de la fase preanalítica que afectan los resultados de exámenes y como impactan en la etapa analítica.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para la ejecución de la presente revisión bibliográfica relacionada con la información de los errores más frecuentes cometidos en la fase preanalítica del laboratorio clínico, se comenzó una búsqueda por medio de revistas indexadas las cuales aseguran que los artículos presentados cumplen criterios de calidad para poder ser entregados por las bases de datos internacionales y/o nacionales. Las bases utilizadas son Web of Science, Scopus, Scielo y Pubmed, en las cuales se revisaron publicaciones que contenían palabras claves como errores preanalíticos, calidad del laboratorio clínico, normas de calidad del laboratorio, sistemas de gestión de calidad, recolección de muestras, errores en flebotomía entre otras; también se consultó algunas páginas web como Center of Disease Control and prevention (CDC), Organización Mundial de Salud (OMS), ministerio de salud de Chile e Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), toda búsqueda se realizó con el objetivo de revisar los trabajos relacionados con el tema investigado, en base a los últimos 10 años.

MARCO TEÓRICO

1. Etapas del laboratorio clínico

El procesamiento de una muestra en un laboratorio clínico se divide en varias etapas, las cuales pueden verse afectadas por distintos interferentes, que pueden llevar a la producción de un error analítico, el cual se describe como el fallo de una acción planificada o el uso de un plan erróneo para alcanzar un objetivo,(1) dentro de un laboratorio el resultado de un examen es el que se ve directamente implicado con los errores producidos.

La primera etapa de este proceso es la etapa preanalítica. Inicia con la acción de un paciente al asistir a una consulta médica, donde el médico es el encargado de emitir la solicitud de exámenes al paciente, quién debe cumplir con ciertos requisitos para la realización del examen. Por otra parte, el laboratorio clínico se encarga de procesar la solicitud, entrega los pre-requisitos al paciente para la toma de la muestra, realiza su obtención, y la prepara para su posterior análisis en equipos automatizados. En algunos textos separan esta etapa como intra-laboratorio y extra-laboratorio. La etapa preanalítica intra-laboratorio incluye el ingreso de la solicitud de toma de muestra, la entrega de los requisitos para la realización del examen, el ingreso de la muestra, su transporte y preparación para la fase analítica. Cuando se menciona la etapa preanalítica extra-laboratorio incluye la selección de las pruebas que se debe realizar el paciente, emitidas por el médico, a raíz de la consulta de un paciente. (2)

De la etapa analítica solo es responsable el laboratorio, está sujeta a un control de calidad diario, el cual permite controlar los reactivos con los cuales se realizan las pruebas y también es aplicado para los equipos que procesan las muestras. Este método se aplica en todas las áreas que se desarrollan en el laboratorio clínico, algunas de ellas el área de hematología, bioquímica y microbiología. Esta etapa consiste principalmente en el análisis de la muestra por cada equipo que ya fue sujeto a control, por lo que se descarta alguna interferencia por parte de éstos (3).

La tercera etapa corresponde a la post analítica. Aquí el laboratorio participa con la validación del examen, con el posterior informe y entrega del resultado. Luego quién toma esta información es el médico, quién interpreta los parámetros analizados y entrega el diagnóstico al paciente. Al igual que el caso de la etapa preanalítica esta fase se puede dividir como post analítica intra-laboratorio y post analítica extra-laboratorio (2). Se describe como etapa intra-laboratorio post analítica, al proceso de validación de los resultados obtenidos, los cuales son revisados, para que concuerden con lo solicitado, que los análisis sean acordes al estado del paciente y también se debe incluir la entrega de los resultados al paciente. En cambio, la etapa extra-laboratorio de la etapa post analítica corresponde a la entrega de la interpretación del examen por parte del médico tratante. Este ciclo que incluye las 3 etapas, lo podemos resumir como se observa en la Figura 1.

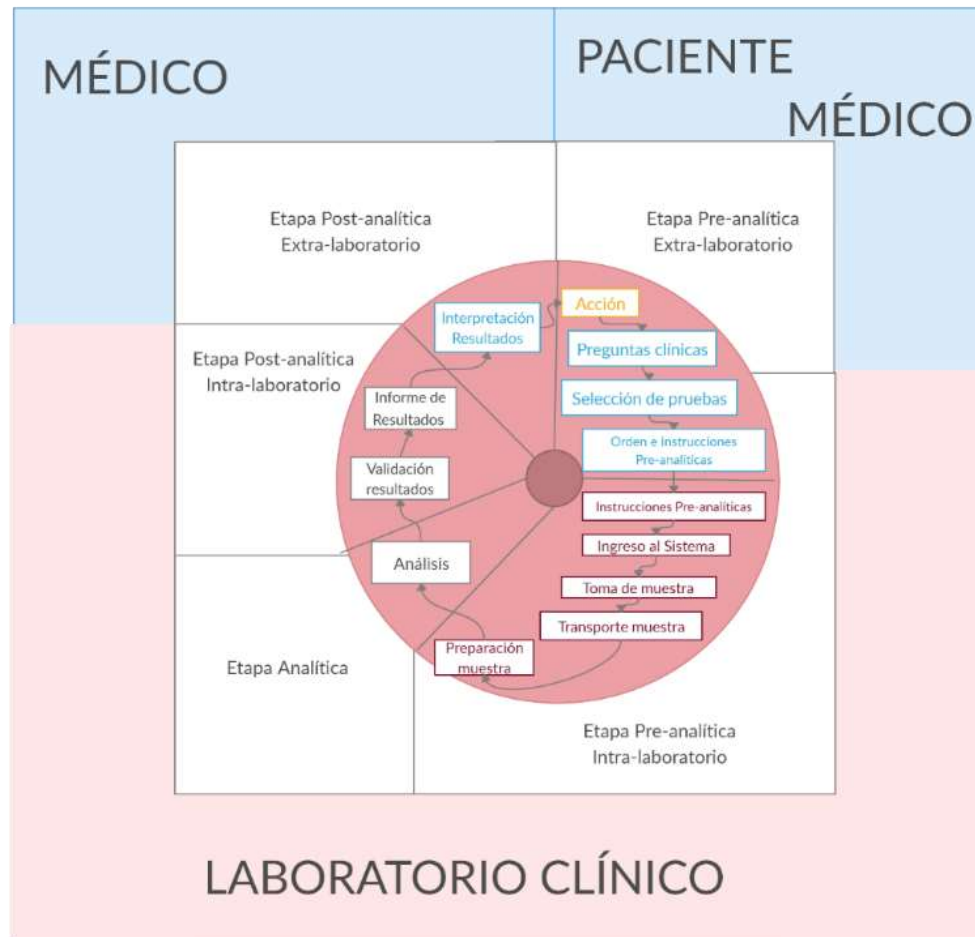


Figura 1: Ciclo de una muestra en el laboratorio clínico. Fuente: elaboración propia. Quijada J. 2020

Varios estudios coinciden en que son en las fases extra analíticas donde sucede el mayor número de errores, y más concretamente en la preanalítica, donde se generan los errores más trascendentales, además son asociados tanto a su fase extra e intra-laboratorio, como solicitudes de muestra sin firma del médico solicitante, incumplimiento de prerequisites para la toma de muestra, solicitud sin la edad del paciente, mal llenado de los tubos, (lo que genera volumen insuficiente de muestra para realizar su análisis en la fase analítica), y también alta cantidad de muestras hemolizadas.(4) Como ejemplo, un estudio del 2018 en un laboratorio de bioquímica Clínica de la India reporta que 77,1% de los errores cometidos corresponden a la fase preanalítica, frente a un 7,9% que ocurren en la etapa analítica, y se atribuye un 15% en el proceso post analítico.(5) Al ser la primera etapa la más crucial, es necesario conocer a

fondo las sub-etapas que la componen, para así evitar que los errores que se cometan al inicio perduren y afecten a las siguientes etapas.

2. Fase Preanalítica

Como se menciona anteriormente, esta etapa corresponde a la primera del ciclo de procesamiento de una muestra en un laboratorio clínico, y de ella depende que el proceso total tenga un resultado de alto estándar y que se correlacione con el real valor de la muestra.

Dentro de esta etapa además hay sub-etapas, iniciando con la emisión de la solicitud de examen, la cual contiene el nombre del paciente, su RUT, edad, nombre del médico solicitante, cuál es su especialidad y detalle de los exámenes solicitados. La siguiente sub-etapa, incumbe al paciente, quién debe dirigirse al laboratorio para que registren su solicitud, le den las indicaciones de la toma de muestra, las condiciones que debe adoptar antes de la realización del examen, y en el caso de muestra domiciliarias entregar el material de recolección, dar indicaciones claras tanto verbalmente como por escrito y con un lenguaje comprensible para el paciente. En la etapa de la toma de muestra se debe consultar al paciente si cumplió con todos los requisitos, verificar si la muestra que fue tomada en su domicilio cumple con las condiciones adecuadas para su procesamiento, para luego registrarla con el debido etiquetado (Nombre completo del paciente, RUT, tipo de muestra, fecha de recolección, tipo de examen). En esta última sub-etapa hay una relación directa entre el paciente y el laboratorio, por lo que la participación de ambos influye en el correcto análisis de la muestra, además como se describe consta de variadas gestiones, cada una de ellas puede estar siendo influida por factores que lleven a un mal resultado, por esto el trabajo se centra en la parte del laboratorio, como cumple su rol de entrega de información, de material de recolección y además del procesamiento de la muestra para ser analizada.

3. Fases que componen la etapa Preanalítica

3.1. Instrucciones preanalíticas y requerimientos del paciente:

Corresponde a la etapa en la cual el laboratorio clínico, da los prerequisites que debe tener al momento de la toma de muestra y también brinda las instrucciones para la realización de una muestra domiciliaria, como por ejemplo recolección de orina de 24 horas, orina de primera micción de la mañana, recolección de deposiciones para el parasitológico seriado de deposiciones, hemorragias ocultas, entre otras. Estas instrucciones deben ser entregadas de manera oral, con un lenguaje claro y entendible para el paciente, además de entregar las instrucciones de manera escrita, como se observa en la Figura 2, y en conjunto con ellas el material de recolección, como frascos estériles u otros requeridos. (6)

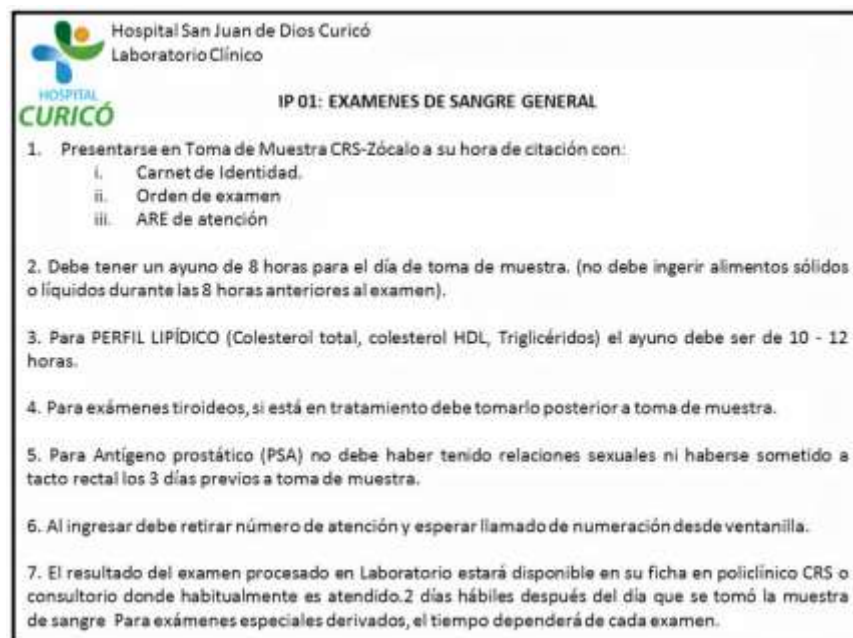


Figura 2: Instrucción para la toma de exámenes de sangre en general. Tomado del “Manual de procedimientos relacionados con el proceso de la toma de muestra y su traslado” Hospital San Juan de Dios de Curicó, 2019.

3.2 Ingreso del paciente al sistema:

En este punto el personal de recepción del laboratorio es el encargado de recopilar la solicitud del examen, verificar los datos del paciente tales como, nombre completo, RUT, edad o fecha de nacimiento, sexo, dirección, número de teléfono o correo electrónico, procedencia, tipo de muestra y examen solicitado, fecha en la que se toma la muestra o en la cual es recibida en el laboratorio, también debe contener los datos del emisor de la orden de exámenes por lo que se debe indicar el nombre y firma del profesional que solicitó el análisis.(7)

Al ingreso de sus datos, hay sistemas de gestión que le otorgan al paciente una etiqueta con código de barra, el cual es adosado a la muestra tomada, y al momento de su análisis es pasado frente al lector del código de barra correspondiente, quedando relacionada la muestra y su resultado directamente con la información del paciente, permitiendo la trazabilidad de los procesos dentro del laboratorio. En algunos casos, este código que se le da a la muestra sirve para la conexión con el sistema informático, por el cual se puede obtener el resultado de los exámenes vía online, o para el envío por medio de correo electrónico. Un dato muy útil que es recolectado es el diagnóstico probable o sintomatología, para que así el Tecnólogo Médico correlacione los exámenes solicitados con ello, o al encontrar valores alterados que estos también estén relacionados con el diagnóstico presuntivo del paciente.(8)

A raíz de la falta de datos en la identificación del paciente en la solicitud del examen, se puede llegar a que en un 61,2% de las solicitudes procesadas no se llega a un diagnóstico, por información no completada como no indicar el tipo de muestra o completar los

formularios con letras ilegibles, este dato obtenido en el estudio realizado en India el 2018, donde su autor Tadesse y equipo, encontraron que el nombre del médico se perdió en 1385 solicitudes de un total de 1633 analizadas, la firma del médico no se encontraba en 469 de las solicitudes, y los datos clínicos del paciente no fueron descritos en 1185 solicitudes.(5) En el 2012 Oladeinde, realizó un estudio en el mismo ámbito pero en un hospital en Nigeria, encontró que en un 20,1% de las solicitudes estudiadas no se describía cual era la ubicación del paciente dentro del centro de salud, por tanto se dan retrasos en la emisión del resultado, se plantea también que en 1,1% no se indica el sexo de los pacientes y en 48,3% de los formularios no se indicó cual era la edad, lo cual afecta directamente a la aplicación de rangos de referencias que se deban aplicar como es el caso de la hemoglobina. Así mismo se evaluó que en un 2,7% no se identificó el tipo de muestra, este error puede conllevar a una mala recolección de la muestra, se describe en el estudio como ejemplo, la toma de un aspirado pleural en vez de un aspirado de líquido cefalorraquídeo, lo cual implica el uso de técnicas de diagnóstico diferentes y de rangos de referencia inadecuados, otro dato que entrega el artículo es que un 5,6% no se indicaba la fecha de recolección, por lo que podría afectar la estabilidad de la muestra. Según los errores encontrados en el estudio, se informa que en un 6,4% de las solicitudes evaluadas, no es posible entregar un diagnóstico,(9) al comparar ésta cifra con el estudio de la India cuyo porcentaje es 61,2%, el resultado obtenido en Nigeria es bastante menor.

Según las referencias presentadas anteriormente, se demuestran los posibles errores que se llegan a cometer en esta fase, en efecto contribuyen a los errores totales que se cometen en la etapa preanalítica, y como estos llegan a afectar, además, en la entrega de un resultado, lo cual es uno de los objetivos principales por los cuales se realiza un examen.

3.3 Toma de muestra

Consiste principalmente en la obtención de la muestra que contiene un analito, el cual puede ser recolectado por un tecnólogo médico, una enfermera o un técnico en enfermería, variando según el recinto, pero siendo estos los profesionales capacitados para su realización. Esta etapa se describe además como la principal fuente de errores atribuibles al laboratorio, con cifras entre el 55% y el 84% de los mismos, especialmente cuando la obtención de la muestra se realiza en puntos de extracción extra-hospitalarios o extra-laboratorios.(10) Como se menciona, en casos de tener otro recinto donde se realice la toma de muestra, se debe tomar en cuenta las condiciones de transporte para ella, viéndose sometida a factores interferentes tales como la temperatura, el tiempo de conservación, y el tiempo de análisis de la muestra. Otra de las consideraciones en esta etapa, es que al comenzar la toma de muestra se debe verificar la identidad del paciente mediante identificación positiva, haciendo que el mismo paciente se identifique, el siguiente ámbito es si cumple con los prerrequisitos, lo que se puede verificar por una pregunta directa o indirecta, confiando en la veracidad de la respuesta del paciente y recordándole que su cumplimiento, va en favor de su correcto análisis; por último, corroborar que el material y los contenedores son los solicitados para el examen, como por ejemplo para la realización de un hemograma se debe tomar una muestra de sangre venosa con un tubo de tapa lila o morada la cual contiene ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En algunos procesos de gestión, junto con el ingreso de la muestra, se va generando la etiqueta, la cual indica el material a utilizar según la especificación para cada examen, así, se va identificando correctamente la muestra y su contenedor. Este paso es muy importante, pues en la mayoría de los casos si no es el material adecuado para la toma de muestra, se procede al rechazo de ella, implicando que el paciente deba concurrir nuevamente al laboratorio, para una nueva toma de muestra.(11) Otro aspecto fundamental para tener en cuenta en el proceso de toma de muestra, es qué tipo de sistema de extracción es utilizado en la flebotomía, ya que este aspecto tiene una alta incidencia como responsable de la hemólisis producida en la muestra de sangre venosa. Las opciones son uso de aguja recta, el cual puede estar asociado a un sistema de aguja directo con aspiración, otro es aguja directa con sistema vacutainer, vacutainer con aguja mariposa, o aguja mariposa con

aspiración directa, (Figura 3) y también se puede realizar por medio de catéteres intravenosos, los cuales son usados principalmente en los servicios de urgencias con pacientes hospitalizados. Andrew Wollowitz en 2013, en su artículo, destaca el uso de aguja recta o aguja mariposa, el cual proporciona bajos niveles de hemólisis en las muestras recopiladas, a diferencia del uso de catéteres intravenosos los cuales superan los niveles de hemólisis establecidos según la Sociedad Estadounidense de patología, la cual otorga un máximo de 2% de las muestras extraídas.(12) Una posible causa por la cual se presenta mayor hemólisis en los catéteres intravenosos es por su estructura, ya que al tener una conexión de materiales blandos, se ejerce una presión positiva, pero cuando se coloca el tubo de recolección se ejerce una fuerza negativa, lo cual provoca un flujo turbulento el cual provoca la hemólisis. Por lo contrario, el uso de aguja recta, la cual posee una punta lisa y sólida, proporciona un flujo menos turbulento, lo que reduce los niveles de hemólisis. En el marco de la extracción de sangre en salas de emergencia, con pacientes internados, se recomienda que el uso de vías intravenosas posean dos salidas, una que sea utilizada para la extracción de sangre y otro para línea intravenosa, teniéndolos separados se reduciría el porcentaje de hemólisis.(13) Otra recomendación es el uso del sistema S-Monovette para la extracción desde vía intravenosa, este sistema combina la técnica de aspiración y la de vacío, ya que contiene una aguja con un tubo colector, por lo tanto la muestra de sangre es directamente recolectada en el tubo adecuado, según el examen solicitado, con este sistema se describe una reducción casi total de la hemólisis. (14)

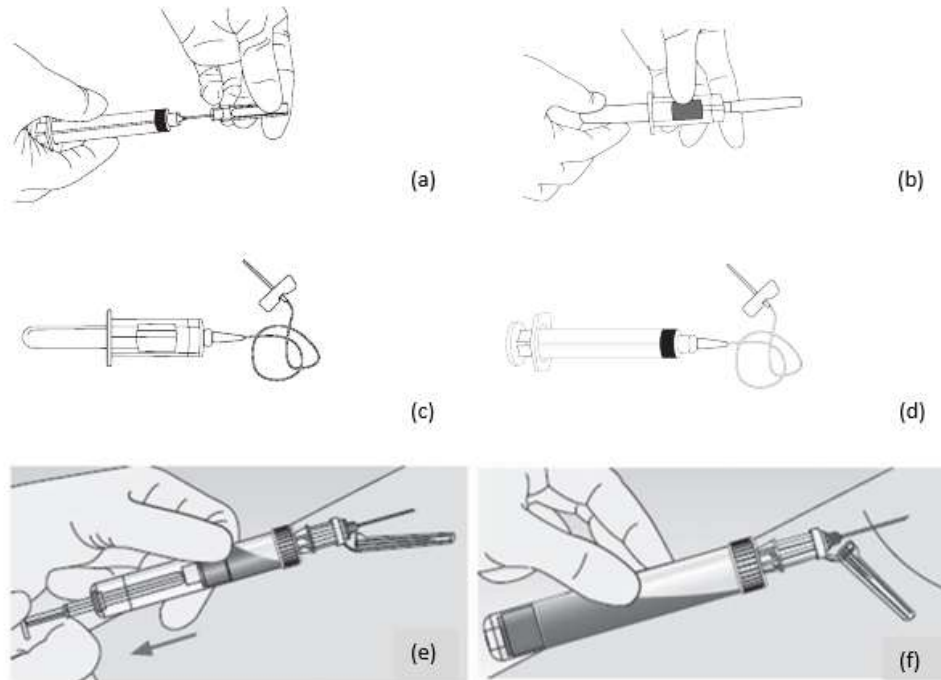




Figura 3: Sistemas de venopunción. En la imagen se representa sistema de aguja jeringa (a), sistema de extracción al vacío (b), sistema al vacío con aguja mariposa (c), sistema aspiración con aguja mariposa (d), sistema S-Monovette por aspiración (e), sistema S-Monovette al vacío (f). Imagen tomada y adaptada en base a dos artículos “Evaluation of sample hemolysis in blood collected by S-Monovette® using vacuum or aspiration mode” (15) de 2012 y “WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy” (16) de 2010.

Dentro del lineamiento de la toma de muestra se debe considerar la zona de punción, comúnmente se utiliza la parte ante cubital, ya que ahí se puede encontrar una vena de mayor calibre para extracción, pero en casos de difícil acceso en la zona ante cubital, se pueden usar zonas más dístales como el dorso de la muñeca. Esta variante también se asocia a la producción de hemólisis, siendo menor en la extracción desde la zona ante cubital que desde otro acceso venoso. Aun cuando se encuentra esta diferencia, en pacientes que presentan alta dificultad al encontrar la vena en la zona ante cubital, se debe elegir otra zona de punción, con accesos venosos claros, e idealmente que la muestra sea tomada por un flebotomista experimentado.(12)

Por último, se asocia el calibre de la aguja utilizada para la punción, según la guía “Best practices in phlebotomy” implantada por la organización mundial de la salud (OMS), donde se establece el uso de los calibres sobre 21G para adultos, para pacientes pediátricos sobre 22 G con sistema mariposa, y en neonatos sobre 23G con sistema mariposa, el uso de calibre 16-18G es recomendado para extracción en donación de sangre. (16) Heyer en el 2012, cita que el cambio en el calibre de la aguja causa hemólisis, pues cuando se realiza la punción con una aguja de mayor calibre, el flujo sanguíneo aumenta su velocidad generando una turbulencia, que va desde la aguja hasta el tubo colector, pero al realizar un metaanálisis encuentra que no hay estudios que demuestren significancia en este aspecto, catalogando de inconsistentes y heterogéneo el uso de un tamaño <21G que son calibres más grandes(Tabla 1).(17)

Tabla 1: Calibre de agujas.

Calibre de la aguja	Color	Uso
16-18G	Rosa 	Uso en adultos y para donación de sangre
21G	Verde 	Uso intravenoso adultos
22G	Negra 	Uso pediátrico, para venas pequeñas, adultos y adultos mayores.
23G	Azul 	Uso neonatal, pediátrico (venas pequeñas), adultos y adultos mayores.

Fuente “WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy” de 2010 (16).
Imágenes adaptadas de “Catálogo de dispositivos médicos CEGAMED”(18)

3.3.1 Recolección de orina

Cuando se trata de pacientes no hospitalizados, y que requieren la toma de muestra de orina o heces, generalmente es el paciente quien debe realizar la recolección, el proceso de instrucciones y requerimiento para el análisis, deben ser entregados cuando la persona asiste con la orden de realización de exámenes, como ya se mencionó en esa sección, se debe realizar una explicación de manera verbal y escrita, además de proporcionar el recipiente de recolección.

A modo general, la recolección de orina debe comenzar con un aseo prolijo de la zona genital, para las mujeres se debe separar los labios mayores y lavar desde adelante hacia atrás, ósea desde la vagina hacia el ano, en el caso de mujeres con ciclo menstrual o flujo vaginal se recomienda el uso de un tapón vaginal. Para los hombres se debe deslizar el prepucio hacia atrás, y lavar con abundante agua y jabón. Una vez realizado la limpieza se abre el frasco de recolección con la precaución de no tocar los bordes. La mujer debe seguir con sus labios mayores separados para el momento de orinar, y en el caso del hombre mantener retraído el prepucio, en ambos casos eliminar el primer chorro de orina en el inodoro, y luego depositar el segundo chorro en el frasco hasta alcanzar la mitad del recipiente. Esta técnica no produce mayores errores, en comparación con la recolección de orina en lactantes y niños, lo cual se debe principalmente, porque dichos pacientes aún no tienen control de su esfínter, sus muestras generalmente tienen altas tasas de contaminación o conllevan un largo periodo de tiempo para su recolección o se debe optar por técnicas invasivas y riesgosas, que implican angustia, dolor, y donde el niño debe ser hospitalizado, puesto que, cuyo proceso debe ser realizado por personal médico especializado.(19) Pero de manera general la muestra es tomada por medio de una bolsa de recolección, al igual que en la toma de adultos se debe hacer un aseo previo, que incluye el lavado de la zona inguinal, perianal y la zona genital, luego se debe retirar el adhesivo de la bolsa, con cuidado de no tocar el interior del recolector.

En el caso de las niñas, la zona adherente de la bolsa se coloca pegada por los bordes de los labios mayores, en los niños se debe fijar alrededor del pene (Figura 4). Una vez instalada un paso importante es anotar la hora en la que se colocó el recolector, pues cuando se han cumplido unos 30 minutos, si el niño no ha orinado, se debe retirar la bolsa de recolección e iniciar el proceso nuevamente desde el aseo genital. En el caso contrario, en el cual se lograra la micción dentro de los 30 minutos, se debe vaciar el contenido de la bolsa hacia un frasco estéril, el cual debe contener el etiquetado correspondiente al paciente, al trasvasar la orina, el proceso debe ser realizado de manera muy prolija evitando la contaminación.(20) La búsqueda de una nueva técnica de recolección de orina en pacientes pediátricos, se da porque las tasas de contaminación llegan a alcanzar un 35%, también como se menciona anteriormente, si la muestra no es obtenida en 30 minutos, el procedimiento se debe realizar desde el inicio, lo que complica el estado de ánimo del niño o niña, pues no deja de ser un procedimiento incómodo, se reportan que en un 58% de casos se puede llegar a cumplir 1 hora para lograr la micción del lactante.(19) Según las tasas de contaminación, se pueden catalogar muestras como falsos positivos, lo que se asocia al tiempo que transcurre entre colocado el recolector y la obtención de orina, por eso más que cambiar la técnica, se han aplicado sistemas de estimulación de la micción. Una de las técnicas es el método Quick-wee, que consiste en colocar una gasa empapada de líquido frío sobre la piel en la zona suprapúbica, la cual estimula los reflejos cutáneos que desencadenan el vaciamiento de la vejiga. Al igual que una recolección habitual, comienza con el aseo de la zona genital, que se realiza con gasas y agua estéril que está a temperatura ambiente, proceso que lleva unos 10 segundos, luego se desempaca el paquete de estimulación que contiene pinzas, gasas desechables, y 10 ml de solución salina al 0,9% que tiene una temperatura de 2,8°C, para que la temperatura no varíe, debe ser usada dentro de dos minutos. Teniendo los materiales listos se toma la gasa con la pinza, se empapa de la solución fría y se frota circularmente sobre la piel de la zona suprapúbica, hasta alcanzar la micción del niño que es recolectada en un frasco estéril, el procedimiento lleva como máximo un periodo de 5 minutos. Los resultados de este procedimiento son favorables, si lo comparamos en procesos sin la estimulación suprapúbica, pues el tiempo de toma de muestra llega a 5 minutos en el 31% de los casos, versus un 12% de casos sin el método Quick-Wee que también son obtenidos en 5 minutos, este ámbito era uno de los más problemáticos para los padres de los niños, pues en algunos casos como se mencionaba se podía llegar a cumplir 1 hora sin la obtención de la muestra. Con respecto a

la tasa de contaminación no hay diferencias significativas, con el método de estimulación se obtuvo un 27% de las muestras contaminadas,(21) mientras que de manera general, se tiene una tasa de contaminación de 35%, como se menciona anteriormente.

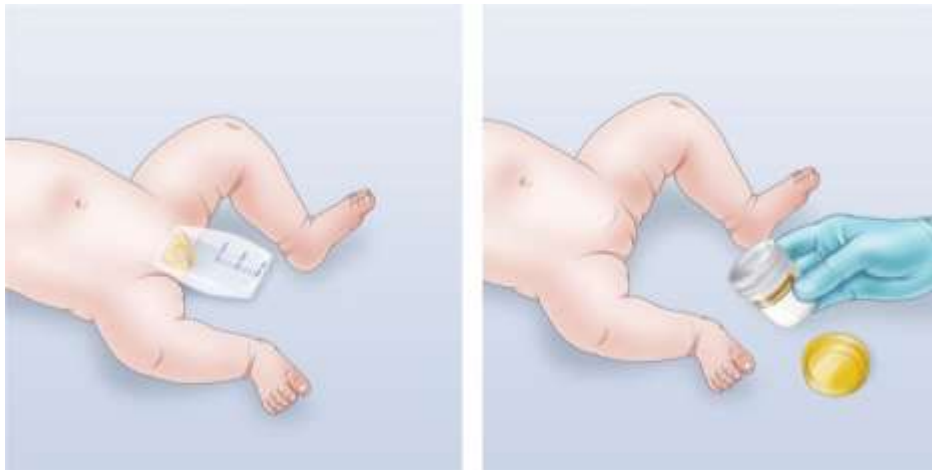


Figura 4: Método recolección de orina. En la imagen de la izquierda corresponde a toma de muestra por recolector y en la imagen de la derecha por medio de frasco de orina. Tomada de “Liquid gold: The cost-effectiveness of urine sample collection methods for young precontinent children”2020.(22)

3.3.2 Recolección de heces y test de Graham

Con respecto a la toma de muestra de otros exámenes, asociados a estudios microbiológicos, uno de ellos es la recolección de las heces, este proceso consiste en la recolección directa de una muestra de heces, la cual se espera que sea al menos unos 2 gramos, las heces no deben tener contacto con agua u orina, por eso se recomienda que su toma de muestra se realice en un recipiente seco y limpio, en algunos laboratorios se entregan unos frascos, los cuales poseen una cuchara o pala con la medida aproximada de heces que se deben recolectar, lo que ayuda en la recolección de heces líquidas. En el caso de estudios

parasitológicos, se entrega un frasco que contiene líquido compuesto por fenol, alcohol, formaldehído (PAF), el cual se usa como conservante, se debe indicar al paciente que no debe ingerir ni tener contacto con este líquido, puesto que es tóxico, finalmente la muestra generalmente es refrigerada a 4 °C.(23)

Otro examen es para la detección de Enterobiasis, siendo la segunda prueba más solicitado del área de parasitología. El parásito *Enterobius vermicularis* según su ciclo biológico se tiende a alojar en la zona anal del paciente, por lo que la toma de muestra para su búsqueda es en ese lugar anatómico. La técnica de toma de muestra presenta alta dificultad, pues generalmente es el propio paciente quién debe recolectar las muestras, a primera hora de la mañana por cinco días, el procedimiento plantea un desafío, en base a dos situaciones, la primera es la manipulación del instrumento para la toma de muestra, el que consiste en una cinta adhesiva pegada a un portaobjeto, y la segunda el requerimiento de una persona de apoyo que se encargue de la recolección, pues para obtener una buena muestra el paciente debe optar por una posición decúbito ventral, luego se deben separar los glúteos y aplicar la parte engomada de la cinta adhesiva por la zona anal repetidas veces, posteriormente se pega la cinta al portaobjeto uniformemente, la lámina de vidrio se debe guardar en un contenedor, y se debe realizar un buen lavado de manos. Como se menciona, para el buen manejo de la toma de muestra se debe disponer de un ayudante, lo cual en personas adultas incomoda o en algunas ocasiones no dispone de tal ayuda en su hogar, y el recurrir al laboratorio a diario implica mayores desafíos, por eso se introducido otra técnica de recolección la cual se denomina escobillado anal. Este procedimiento recomendado por el Instituto de Salud Pública desde el 2015, implica un mayor procesamiento preanalítico, pero es más factible de aplicar de manera individual. El procedimiento también se debe realizar a primera hora de la mañana por cinco días, sin lavar ni aplicar ningún tipo de crema o talco en la zona anal. El laboratorio debe otorgar un paquete de gasas para cada día, suero fisiológico y un frasco con líquido fijador. La técnica consiste en limpiar el ano y la región perianal repetidamente con una gasa humedecida en agua o suero fisiológico, para cada día usar una nueva gasa y luego colocarlas en un frasco que contiene un líquido fijador, lo cual debe ser llevado posteriormente al laboratorio.(24)

3.3.3 Recolección de otros fluidos

Otro tipo de muestra es la de secreciones, en este grupo se concentran las secreciones nasales, óticas, oculares, uretrales, de heridas, entre otras. Estas tomas de muestras no suelen ser tan frecuentes como las mencionadas anteriormente, son requeridas para diagnósticos de infecciones bacterianas o virales, que afectan a las zonas nasales, oculares, óticas, en las cuales se pueden encontrar alojados dichos patógenos, y serán detectados por técnicas principalmente moleculares. Una de las muestras es la nasal, para ello como toda toma de muestra, es necesario el uso de elementos de protección personal, también la recolección de materiales, como hisopos o torundas son las que van a ser usadas, su material puede variar según el tipo de prueba a la cual se va a someter posteriormente, por ejemplo algunos hisopos con ejes de madera o de alginato de calcio, poseen sustancias que podrían interferir la presencia de algunos virus, y también llegar a inhibir pruebas como la de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), por esto se sugiere el uso de hisopos de fibra sintética que contengan ejes de plástico o alambre.(25) Frente a la emergencia sanitaria mundial de este año 2020, el tipo de torundas usadas para la toma de muestra nasofaríngeas para la detección de COVID-19 han sido evaluados, principalmente a causa de la gran demanda para la realización de este tipo de toma de muestra. Se ha encontrado que el uso de los hisopos de punta de algodón de plástico puede ser igual de confiable que el uso de hisopos de fibra sintética, por lo que podría ser usado en las tomas de muestra y al ser un material más accesible, más económico, puede ser utilizado en caso de escasez de los hisopos preferentemente usados. La prueba puede comenzar con un aseo a la zona nasal, donde se aplica suero fisiológico estéril, y luego se inserta el hisopo en ambas fosas nasales profundamente.(26) Otro procedimiento es meter la torunda por la fosa nasal hasta tocar la parte posterior de la cavidad nasofaríngea, luego rotar por lo menos unas 5 veces y retirar, este proceso se debe realizar en ambas fosas nasales.(27) En otros documentos se describe realizar el proceso insertando el hisopo unos 2 a 3 cm dentro del orificio nasal, rotar 5 veces

y mantener unos 5 a 10 segundos y luego retirar (28). Una muestra similar es el hisopado nasofaríngeo que consiste en poner la cabeza del paciente en un ángulo aproximado de 70° hacia atrás e insertar la torula por la fosa nasal hasta encontrar una resistencia, la cual correspondería a la abertura externa del oído, o lo que se denomina nasofaringe, se debe retener la torula, rotarla unos segundos y luego retirar, repitiendo el proceso en cada fosa nasal, (25) en otros casos se recomienda realizar el mismo procedimiento mencionado anteriormente, pero agregar un hisopo que toma la muestra por la cavidad oral, usando una baja lengua, tratando de no tocar los dientes ni las encías, llegar al fondo y frotar el hisopo en la faringe posterior.(26) Una salvedad que tiene la realización de esta toma de muestra es que su recipiente es el medio de transporte para su mejor conservación, donde la muestra debe ser depositada inmediatamente después de la recolección, en algunos casos se usa como medio TRIS-EDTA a un pH8, (27) otro tipo es el medio de transporte Amies, los cuales se refrigeran de 2° a 8°C, pudiendo conservar hasta 48 horas los patógenos,(29) en otros casos se postula que podría conservar los microorganismos por 14 días, ya sea a temperatura ambiente o refrigeradas, lo cual es útil para la búsqueda de patógenos como *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) y *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (VRE), otro medio es el medio Stuart, que conserva los microorganismos por unas 48 horas, cabe destacar que la buena conservación de la muestra en este caso depende del tipo de patógeno que se va a pesquisar y su concentración. (30)

En la línea de las secreciones podemos encontrar la recolección de secreciones oculares, la cual es solicitada por sospecha de una infección en el ojo, la cual puede ser generada por bacterias como *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*. La muestra se realiza con un hisopo de algodón, utilizando los elementos de protección personal (EPP) como guantes y en este caso recomienda el uso de antiparras. Al cumplir las normas de bioseguridad se procede a bajar el párpado inferior del ojo, ayudando así a el acceso a la zona conjuntiva, allí se debe rodar suavemente el algodón estéril, y luego se deja en un contenedor en frío.(31) Una forma alternativa de toma de muestra es manteniendo los EPP, y comenzar con un lavado de la zona externa del ojo, la cual se realiza con gasa empapada con suero estéril que se pasa sobre la zona del ojo, luego se abren ambos párpados, se prepara la torula pasándola por el

medio de transporte en la cual va a ser depositado o con suero fisiológico, y se rota la zona lagrimal suavemente, finalmente se deposita en el medio de conservación.(20) Otra secreción es la que se puede producir en el oído, asociada también a infecciones por microorganismos patógenos, al igual que todas las tomas de muestras se debe tener elementos de protección personal, se comienza con el lavado de la oreja usando suero fisiológico estéril y una tórula de algodón, el objetivo de este paso es eliminar los restos de secreción que se da a causa de la infección, cuando se tiene limpio el pabellón auricular, se introduce el hisopo por el conducto auditivo, no pasando a la profundidad, solo por la parte externa del canal auditivo, al ser una muestra generalmente analizada por microbiología, el hisopo se deposita en el medio Stuart para su conservación.(26)

Para muestras de flujos vaginal se puede realizar un hisopo vaginal, el cual debe ser recolectado con una torula de algodón estéril, que se introduce de 2 a 3 cm en la vagina, se gira el hisopo en movimientos circulares, luego se detiene dejando unos 5 segundos antes de retirar la torula y depositarla en el medio de transporte, en este caso es el medio compuesto por leche descremada-triptona-glucosa-glicerol conocido como STGG, el cual mantiene viabilidad de la muestra por 8 horas en frío.(31) Para la obtención de este tipo de muestra se recomienda en mujeres adultas el uso de un espéculo, para poder mejorar el acceso a la zona, y no tocar la pared vaginal, para no contaminar con microbiota. Al igual que las otras secreciones mencionadas, al momento de la toma de muestra se deposita en el medio de transporte, en este caso generalmente se adecua según el tipo de patógeno que se sospecha como causante de la infección, por eso en unas ocasiones se deposita la muestra en un tubo con suero fisiológico, o en medio Stuart y en otras ocasiones se realiza un cultivo directo en un medio de cultivo Thayer Martin, si se busca *Neisseria gonorrhoeae*.(26) En los hombres el símil del flujo vaginal es el flujo uretral, su toma de muestra es usando un hisopo de dacrón que se introduce en la uretra unos 2 cm rotando el hisopo y luego extrayéndolo. Es importante conocer cuál es la sospecha diagnóstica, puesto que, si la búsqueda es de *Neisseria gonorrhoeae*, en el momento de la toma de muestra se debe realizar un frotis, pasando el hisopo de la muestra recién tomada sobre un portaobjeto. Una alternativa que se ha desarrollado bajo la misma sospecha diagnóstica es el uso de muestra desde el meato uretral,

su recolección también con un hisopo de dacrón, el cual se coloca de manera perpendicular al mato uretral donde se rota el hisopo durante 5 segundos en la zona, realizando movimientos de adelante hacia atrás. El uso de esta opción ha tenido un buen rendimiento, se ha encontrado que poseen menos material celular cuando no hay una secreción uretral visible, esta característica es útil en el caso del análisis por medio de la técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), pero en el caso de la visualización por frotis, su uso es limitado, pues al momento de toma de muestra las células pueden estar dañadas dificultando la evaluación de polimorfos nucleares o diplococos Gram negativos intracelulares. La técnica de hisopo meatal, es más aceptada por los hombres, el 76% de ellos toleran de mejor forma esta toma de muestra, en vez del hisopo uretral. Al ser una técnica más fácil, se puede dar la posibilidad de realizar la toma como autocolecta, donde el paciente mismo recolecta la muestra, siempre y cuando la muestra sea analizada por medio de NAAT.(32) Algunas consideraciones aparte para realizar la toma de muestra es realizando un ase previo a la zona genital, usar una tórula de algodón seca, el paciente no debe haber orinado en 1 hora, en el caso de que la secreción no sea visible se solicita al paciente apretar el pene desde su base hacia el glande, y si no se obtiene la secreción, proseguir con la introducción de la torula en la uretra unos 2 cm, rotar y extraer, otra alternativa luego de tomada la muestra es sembrar directamente en el medio de cultivo Thayer Martin, en base a la sospecha del mismo patógeno mencionado anteriormente *Neisseria gonorrhoeae*, o ser depositados en medios de transporte como Stuart o Amies (26)

Por último, se tiene la toma de muestra asociada a heridas, su estudio puede ser bioquímico o microbiológico, generalmente en este último aspecto toma mayor relevancia, ya que el encontrarse secreciones en heridas se debe a una infección por un microorganismo. La recolección puede diferir por los aspectos de la secreción y la profundidad de la herida, por lo que se puede tomar en la superficie de la herida o por el drenaje de ella, tomado con hisopos para su posterior cultivo.(33) Algunas características que se deben tomar en cuenta, es si se limpia la zona de la herida previo a la toma de muestra, o si será recolectado por medio de un hisopo, o desde que parte de la lesión se va a tomar la muestra, y como evitar la contaminación de la muestra con la microbiota cutánea.(34) La toma de muestra básicamente

es usar un hisopo de algodón y frotarlo sobre la herida, (35) la manera en la cual se va a frotar la herida pueden ser diferentes, se pueden nombrar dos técnicas, técnica de Levine y técnica Z, ambas técnicas comienzan limpiando la herida con suero fisiológico estéril, se usa un hisopo de punta de algodón humedecidos con solución salina estéril al 0,9%. Para la técnica Levine se escoge un área específica de la herida, que no esté cercana a los bordes de la lesión o la piel que lo rodea, luego de identificada la zona, se pasa el hisopo de manera circular alcanzando 1 cm de superficie de la herida, ejerciendo una leve presión para tomar una cantidad significativa de secreción. La técnica Z consiste en realizar la toma de muestra en forma de zigzag, tomando al menos unos 10 puntos de la superficie de la herida, en cada punto se rota y se pasa al siguiente, no se deben tocar los bordes de la lesión ni la piel adyacente. La elección de una de las dos formas de toma de muestra recae en el patógeno de sospecha, si la búsqueda es de un microorganismo anaerobio, es más factible la técnica Z, que la técnica de Levine.(34)

3.4 Transporte de muestra

El transporte de la muestra se considera como el desplazamiento desde la sala de toma de muestra hasta la llegada al laboratorio de análisis. Muchas veces la sala de toma de muestra se puede encontrar fuera del recinto del laboratorio, como ejemplo, unidades de toma de muestra externa, o por medio de unidades móviles de toma de muestra, donde el personal de laboratorio va al domicilio de la persona para la recolección, o simplemente toma de muestra en sala de urgencias que debe llegar al laboratorio. En todo el trayecto la muestra se puede ver expuesta a distintos factores como la temperatura, golpes, y también el tiempo de su procesamiento. Según la distancia entre la toma de muestra y la llegada al laboratorio, se deben tomar algunas medidas para conservar la integridad de los ejemplares a analizar.

Para el procesamiento de la sangre, se debe tener en cuenta cual ese analito que va a ser cuantificado, para así estandarizar el proceso, si bien un paso importante en la conservación

es el tipo de tubo colector en el cual es tomada la muestra, su preservación posterior es importante. Analitos que suelen verse afectados por un mal manejo en el tiempo y en la temperatura son ácido pirúvico, hipoxantina, los cuales dentro de 15 minutos varían sus valores, otros como glucosa, piruvato, lactato, los cuales están involucrados, en procesos energéticos. Frente a estos cambios, se postulan algunas relaciones de proporcionalidad para detectarlos, y considerar la calidad de la muestra previo a la centrifugación, por lo que se usa una relación lactato/glucosa, o la ornitina/arginina. Por otro lado, se debe tener en consideración si se va a analizar sangre total, suero o plasma, por ejemplo, para análisis de suero, es necesario que transcurra como mínimo 30 minutos a temperatura ambiente, luego de su recolección, para lograr una separación adecuada, sin embargo, el plasma puede ser procesado directamente luego de su centrifugación, y se recomienda su conservación en refrigeración, encontrándose estables sus componentes hasta por 24 horas. El consenso final es conservar el suero o plasma a 4°C por un corto plazo (menor a 30 minutos). Las últimas recomendaciones es el uso de nitrógeno líquido en el transporte, el cual evita cambios metabólicos, en metabolitos que posean vida media corta, y no se recomienda el uso de hielo seco pues pueden producir cambios en el pH. (36)

El transporte de la recolección de orina puede influir para sus análisis bioquímicos y microbiológicos. Se recomienda su toma de muestra en un envase, que evite el derrame de orina, ya que puede ser contaminante y poner en riesgo la persona que lo transporta o el mismo paciente. La conservación recomendada es a 4°C por hasta 72 horas, donde el crecimiento bacteriano se ve disminuido, y para análisis bioquímicos hasta por 48 horas. Es de conocimiento, el posible uso de algunos aditivos como conservantes, pero el grupo de Expertos de Consenso Europeo postula evitar el uso de ellos, ya que analitos como manitol, el ácido cítrico y el ácido α -hidroxisobutírico, varían usando ácido bórico, otro conservante es el azida de sodio, la cual también es descartada, pues influye en cambios del pH y la fuerza iónica. (36)

Para la confirmación de ciertos patógenos microbiológicos y la realización de exámenes de alta complejidad, es necesario el envío de muestra hacia el Instituto de Salud Pública (ISP), institución encargada de confirmar presencia de bacterias en una muestra, mediante métodos específicos de identificación, muchas veces no disponibles en un laboratorio de mediana o baja complejidad. En su página web se describe el tipo de muestra que se debe enviar, como almacenarlo previamente al envío, cuáles son las condiciones del transporte y cuantos días debería demorar en llegar. Junto al envío, es necesario el llenado de un formulario que acompaña la muestra, el cual debe contener la identificación del paciente, la procedencia de la muestra, donde se describe el personal que lo envía y cuál es el laboratorio que lo procesó; indicar cual es el examen de confirmación que solicitan; datos de la muestra como cuando fue la fecha en la que se tomó, cual es el tipo de muestra, y por último, describir algunos datos epidemiológicos como el consumo de carne cruda, viajes al extranjero, entre otras. (37)

La forma en la cual debe ser transportada es por el sistema de triple embalaje, el cual consiste en un recipiente primario el cual contiene la muestra, debe ser un tubo o frasco con tapa hermética, rotulados correctamente con el nombre del paciente, fecha de obtención de la muestra y luego debe ser envuelto con papel absorbente. La segunda capa de protección es el embalaje secundario, debe ser un material resistente, impermeable y capaz de contener el recipiente primario. Por último, el embalaje terciario que contiene los dos anteriores recipientes debe tener el formulario de envío en su interior, los cuales son guardados herméticamente, también, debe tener material amortiguador para la muestra, se debe indicar que es una caja de transporte de material biológico, colocar etiqueta de posición de la muestra, en el caso de usar hielo seco se debe etiquetar en el exterior, y finalmente describir la información del laboratorio destinatario (Figura 5). El horario de recepción de las muestras se debe tener en consideración para una buena logística de envío.(37)

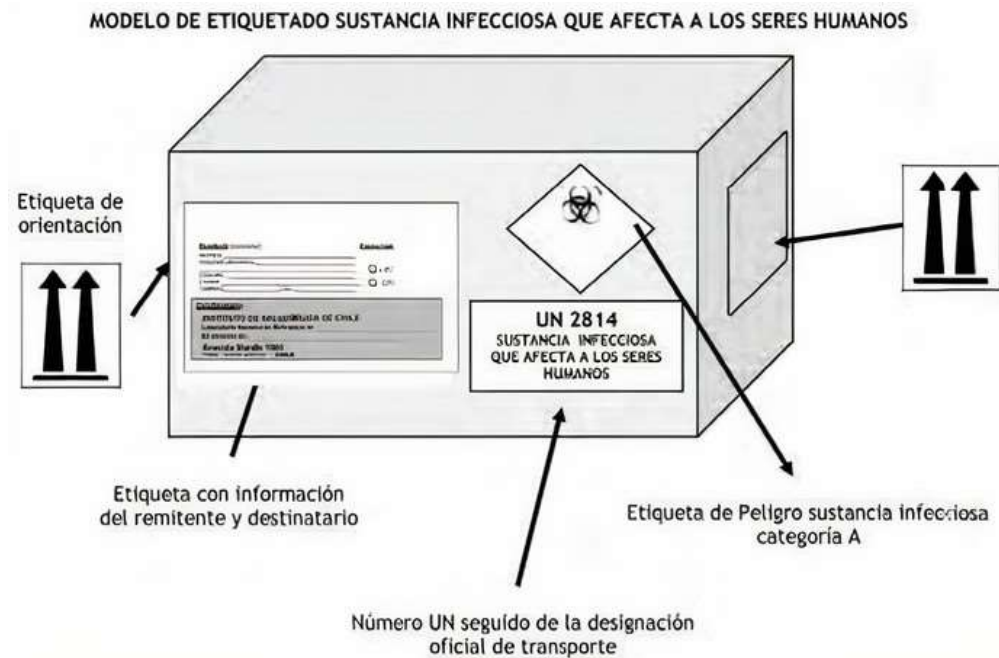


Figura 5: Modelo de embalaje para transporte de una muestra con riesgo biológico. Tomado de Normativa técnica para el transporte de sustancias infecciosas a nivel nacional hacia el Instituto de Salud Pública 2008.(37)

Otro de los lineamientos a tener en cuenta es el traslado dentro del recinto de laboratorio o centro asistencial, generalmente los medios usados como transporte es que el propio encargado de la sala lleve las muestras recolectadas hacia el laboratorio como tal. Este procedimiento no está exento de factores interferentes, como el tiempo que transcurre desde la toma de muestra hasta cuando llega a ser analizada, en algunos centros se espera recolectar cierto número de muestra, para luego ser llevadas en lote hacia el laboratorio, con el objetivo de ahorrar en el transporte, pero este sistema deja una variable de tiempo bastante distintas entre las muestras, pues la primera recolectada llevará un mayor tiempo de espera en su análisis versus la última recolectada del lote.(38) Por las interferencias mencionadas se ha barajado la posibilidad de un sistema de transporte automatizado, como “Pneumatic tube transportation systems” (PTS), que consiste en el uso de una estructura como red de tuberías, que usa la modulación de presión de aire para transportar un tubo sellado herméticamente, que contiene las muestras a analizar. (39) El beneficio de la implantación de un sistema PTS, es que la muestra recolectada se envíada inmediatamente, facilitando la velocidad de su análisis, obteniendo un flujo unidireccional. Lo ideal, es que se mantenga conectado a un

sistema computacional, para que la ficha de la muestra ya esté disponible en el laboratorio cuando arribe el tubo, u otra opción es que el documento sea enviado junto a la muestra, de lo contrario el flujo se vería interrumpido y retrasando el análisis, o provocando un desorden mayor en el procesamiento. Hay que considerar que el uso de PTS está expuesto a otros factores por su funcionamiento, los cuales deben ser evaluados al momento de implementar este tipo de sistema, algunas de las características a analizar son: como se cargarán las muestras, cual es la velocidad a la que viaja, si se ve expuesto a giros o vueltas, que impacto físico puede causar en la muestra, dependiendo la ubicación de la red de tuberías cual va a ser la temperatura.

Conjunto avanza la tecnología, se ha barajado la posibilidad de transporte por drones, ya desde el 2016 se ha visto el uso de estos sistemas aéreos no tripulados para el envío de muestras biológicas desde la toma de muestra hacia el laboratorio de análisis. Los riesgos que se han de tener en consideración son la colisión entre otros drones de usos recreativos o colisión contra aves, que en consecuencia puede producir el derrame de la muestra, con posible riesgo biológico. No hay una regulación en la fabricación de drones para el uso sanitario, tampoco un reconocimiento de organismos controladores para el uso de ellos, pero por lo menos deberían cumplir con sistemas de refrigeración o calefacción, sistemas impermeables, no penetrables por la luz, sistema amortiguador para evitar la producción de lesiones en la muestra, disponer de velocidad de transporte regulado, una zona de despegue y zona de aterrizaje adecuados.(40) Pese a estos riesgos que se pueden presentar, se han analizado algunos metabolitos para ver su comportamiento en este tipo de transporte, comparándolos con un análisis de fase estacionaria, revisando parámetros bioquímicos y hematológicos, frente a estas dos situaciones. Se encontró que los metabolitos afectados son la glucosa y potasio, que se ven elevados sus niveles en el transporte aéreo, lo cual se podría atribuir al tiempo prolongado del desplazamiento, la fluctuación de la temperatura o una alteración física, por la proximidad del motor y la muestra, lo que afectaría la viabilidad celular. Sin embargo, de los 19 elementos analizados solo glucosa y potasio sufrieron variaciones, por el contrario, el recuento de plaquetas, linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, volumen corpuscular medio, hematocrito, hemoglobina, RBC, WBC,

sodio, cloruro, bicarbonato, BUN y creatinina, estuvieron dentro de los valores de referencia, aunque hay que considerar que para el estudio solo se dispuso de voluntarios sanos, por lo que se debería desarrollar un estudio con muestras patológicas. Se destaca del artículo, el embalaje con el cual se resguardó la muestra en el transporte, recomendándolo para futuros experimentos, dicho embalaje consiste en depositar el tubo de muestra con sangre venosa en una malla en red, la cual es útil para prevenir vibraciones producidas por el motor. Luego agregar a la muestra una capa doble de protección, compuesta de bolsas flexibles impermeables con abundante material absorbente, posteriormente se coloca un enfriador y un recipiente forrado de espuma, el cual está hecho a la medida para el encaje en el dron. Bajo estas especificaciones, se puede realizar un vuelo de 3 horas y un recorrido de hasta 258 Km. con alteración de algunos parámetros como potasio y glucosa. (41)

Frente a estos estudios es necesario avanzar en nuevas políticas y reglamentos en el uso de sistemas aéreos no tripulados, si bien puede ser una herramienta muy útil a la hora del transporte, se debe prestar mucha atención a cómo puede llegar a afectar a la muestra. Por eso sería necesario la realización de más estudios, para llegar a una estandarización del transporte del dron, teniendo en cuenta la temperatura y humedad ambiental, altitud, tiempo y ruta de vuelo, tipo de embalaje utilizado, entre otros.

3.5 Preparación de la muestra (Preanálisis)

Al igual que para la toma de muestra, los encargados de esta etapa pueden estar de cargo de los siguientes profesionales, tecnólogo médico, enfermera(o) o un técnico en enfermería. Este procedimiento varía según el tipo de examen y el analito, pero a grandes rasgos, se verifica primero que la muestra está en las condiciones adecuadas, como que tenga el volumen correspondiente, que no esté coagulada, o no tenga la rotulación, entre otras.

Cuando ya se verifican esos pasos, algunas muestras requieren procesos de centrifugación para la obtención del suero o plasma, otras requieren periodos de incubación a temperaturas adecuadas, en casos de equipos que no están completamente automatizados se debe traspasar la muestra hacia las cubetas de reacción del equipo, además es necesario tomar en cuenta el estado de conservación y estabilidad de la muestra mientras se realiza su preparación.(9) Esta es la última etapa de la parte preanalítica, la que da paso a la parte analítica de la muestra, por lo que se debe tener mucha precaución con la muestra.

Las recomendaciones de procesamiento de la muestra dependerán del fluido biológico que es recolectado, y cuál es la fracción de la muestra en la cual se debe analizar. Por ejemplo, para procesar una muestra de orina, en algunos centros realizan una centrifugación y filtración, realizada para la disminución de materiales de suspensión. El proceso de filtración es recomendado para muestras que van a ser almacenadas durante 4 semanas a 4°C, lo cual conservaría el perfil metabolómico de la orina, pero por otra parte este proceso se puede asociar a la pérdida de metabolitos por adsorción. Para disminuir la contaminación de componentes celulares puede ser aplicado un proceso de centrifugación suave y posterior filtración. Con respecto a la centrifugación es necesario considerar las velocidades, tiempo y temperatura, elevadas velocidades favorecen el rompimiento celular, por lo cual no es recomendado, una de las alternativas de centrifuga es 12.000 x g durante 20 minutos si no se va a filtrar, por el contrario, si va a ser filtrada, realizar una pre-centrifugación durante 10 minutos a 2000 x g a 4°C. En el caso de una muestra de sangre, se debe considerar la arista de cuál es el tubo de recolección usado, en el caso de ser tubo de tapa roja sin anticoagulante, se deja el tubo de manera vertical a temperatura ambiente por 30 minutos para que la muestra se separe en dos fases suero y glóbulos rojos, luego es centrifugado a 2000 x g durante 10 minutos, para obtener una separación total de las fases.(36) En otros análisis se deja coagular la muestra sin tiempo estandarizado, se centrifuga a 1500 x g por 10 minutos y luego puede ser analizada.(42). En sí la implementación de la centrifugación es según los estándares de cada laboratorio y la normativa existente, la centrifuga utilizada y sus capacidades, porque la velocidad de centrifuga se puede encontrar en formato g o la unidad más utilizada es por medio de rpm.

Al ser la etapa previa a la realización del análisis de la muestra, es vital revisar que la muestra ha de cumplir con todos los criterios necesarios para llegar a este nivel, en cada una de las etapas se ha mencionado cuales son los posibles errores que se pueden cometer y porqué ocurren, en cada una de ellas además se tienen criterios que cumplir para seguir avanzando a la siguiente. En la etapa de preanálisis, los manuales de procesamiento de muestra incluyen criterios de rechazo de ellas, por los cuales, si cumple alguno, queda excluida de su procesamiento analítico, incurriendo en un trabajo de procesamiento y tiempo mayor en la muestra o recurrir a la solicitud de una nueva recolección.

Por ejemplo, al inicio del ciclo del procesamiento si una solicitud está incompleta se solicita que los datos faltantes sean llenados a la brevedad, como datos personales del paciente, identificación del tipo de muestra, examen que se debe realizar, identificación de quién emite la orden, para así ingresar correctamente el paciente al sistema, otras situaciones que se pueden dar, es el ingresar una muestra cuyo examen a realizar no está en las prestaciones del laboratorio, ingreso erróneo de la solicitud, o ingresar el paciente pero no recolectar la muestra, son algunas de las situaciones que detiene el ciclo de procesamiento de la muestra en el laboratorio clínico. Luego el segundo control es cuando llega la muestra al laboratorio, en ese momento se debe revisar nuevamente que los datos de la solicitud concuerden con la orden y con lo rotulado en los tubos, verificar si el recipiente está mal etiquetado, frente a este aspecto se puede dar que hay un intercambio en la etiqueta que era para un tubo de sangre por una que era para recolección de orina, o que la etiqueta corresponde a otro paciente, lo tubos seleccionados no concuerdan con la orden, también puede ocurrir que el tubo no esté etiquetado. Si la muestra ha sido transportada desde una sala externa del laboratorio se debe verificar la temperatura a la cual fue trasladado y su tiempo, si el tubo esta derramado, o es un recipiente inadecuado, pasando estos puntos se verifica si hay hemolisis, muestras coaguladas, tubo llenados con un volumen incorrecto, muestras con lipemias, que puedan estar contaminadas o en mal estado visiblemente, o la

muestra no es la necesaria para realizar el examen ingresado.(20, 42, 43) (Tabla 2) en el caso de la preparación de la muestra puede ocurrir que tubos se rompan en el proceso de centrifugación, o la mezcla de muestras. (44). Frente a cualquiera de los casos mencionado la muestra debe ser rechazada y solicitar una nueva.

Tabla 2: Posibles causas de rechazo para el procesamiento de una muestra.

<p>Causas administrativas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Solicitud incompleta• Falta de identificación del paciente o datos demográficos del paciente• No hay de especificación del tipo de muestra• Ausencia de examen a realizar• Falta de la orden del examen• Identificación del emisor de la orden• Ingreso de solicitud de examen que no está en las prestaciones del laboratorio• Mal etiquetado de la muestra• Diferencia entre la identificación de la orden médica y la rotulación de la muestra• Ingreso de solicitud y no recolección de muestra• Tubos mal etiquetados: Intercambio de etiqueta que era de sangre por una de orina, etiqueta de otro paciente, etiqueta no concuerda con la orden o ausencia. <p>Causas físicas de la muestra</p> <ul style="list-style-type: none">• Temperatura de transporte inadecuada• Sobrepasar el tiempo de transporte• Uso de tubo erróneo• Tubos derramados• Tubos quebrados• Volumen inadecuado• Muestra con lipemia• Hemolisis• Muestras coaguladas• Muestra inadecuada para examen.

Fuentes: “Procedimientos relacionados con el proceso de toma de muestra y su traslado.”2019; “Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors.” 2014; “Manual de toma de muestra de laboratorio clínico” 2010.

A raíz de las diferentes causales para el rechazo de la muestra, es necesario hacer una autoevaluación de los procesos, por los cuales se han producido dichas causales. Rooper L. en 2017 recomienda un protocolo de tres pasos de estudio para poder evaluar la aceptabilidad de la muestra. Primero, comenzar una investigación de todos los datos disponibles de la muestra rechazada, como mínimo recopilar el motivo por el cual no ha sido aceptada, cuál era la ubicación del paciente dentro de la unidad hospitalaria, identificación del flebotomista, cual ha sido el contenedor y el tiempo de recolección de la muestra. Segundo paso, es la realización de un análisis de los datos de rechazo, tomando en cuenta todos los detalles, y ligándolos efectivamente en la institución donde se realiza todo el ciclo de procesamiento de la muestra. Tercer paso, agrupar los factores importantes que han sido causante de las altas tasas de rechazo. Con toda esta información recolectada, se debe generar una planificación de intervención, que considere los problemas y las características del laboratorio, también es recomendable la ayuda de asesoramiento externo. (45)

Como se ha mencionado, la etapa preanalítica lleva una gran cantidad de procesos en los que se ve implicada, a raíz de esto se puede tener una idea de la cantidad de factores a los que se ve expuesta una muestra. Es reiterativo que la mayor parte del proceso depende de quién ejecuta la toma de muestra, ya que él mismo va ejerciendo un rol de control de calidad en su tarea, pudiendo estandarizar el proceso para evitar interferentes.

Desde el inicio de la toma de muestra a la etapa de preanálisis, se está expuesto a posibles riesgos o patógenos que se pueden adquirir. En la “Guía de bioseguridad para laboratorios” emitida por el Instituto de Salud Pública en 2013, se entrega la información recomendada para un buen manejo frente a patógenos o elementos tóxicos, con los que se llega a tener contacto en el laboratorio. En 8 capítulos esta guía abarca temas como que es la gestión de riesgo, entrega algunas pautas de bioseguridad, como manejar el transporte de material biológico de manera segura, como enfrentarse a los residuos del laboratorio, algunas recomendaciones para minimizar riesgos químicos y riesgos físicos, como abordar la

seguridad y salud de los profesionales, y el manejo de los accidentes en el laboratorio. Dentro de la gestión de riesgo se tienen tres temas fundamentales, los cuales son necesarios para su implementación, comenzando con la evaluación, donde se identifican los riesgos, peligros y amenazas, probabilidades y consecuencias; el segundo paso es la mitigación del riesgo, donde se desarrollan controles que buscan disminuir los problemas identificados en la etapa de evaluación, algunas de las medidas son eliminar o sustituir situaciones de riesgo, realizar modificaciones físicas del laboratorio si es que son necesarias, generación de normas bajo el alero de un control administrativo, que también está ligado a capacitaciones, estandarizaciones del proceso, y el uso de elementos de protección personal. El tercer paso es como asegurar que todo lo implementado sea cumplido, por eso se tienen medidas de desempeños, donde se pueden realizar auditorías implementadas de manera semestral o trimestral, variando según el patógeno o técnica utilizada, por medio del seguimiento de mejoras en los indicadores de desempeño, los cuales se designan un porcentaje o umbral de cumplimiento de las tareas que se implementaron. En el mismo manual se sugiere la realización de gestión de seguridad y salud personal, identificando cuales son los riesgos a los cuales se está expuesto el profesional, como se pueden aplicar normas de inmunización frente a los patógenos que comúnmente se ven enfrentados en el trabajo, asimismo que hacer en caso de accidentes ocurridos en el lugar, todas estas características deben ser vigiladas por la jefatura del laboratorio, haciendo velar el cumplimiento de las respectivas vacunas, y empoderando además al personal para que él mismo sea su máximo control del riesgo, velando por su propia seguridad. (46) Es importante incorporar un sistema de gestión de riesgo en la etapa preanalítica, pues es la primera etapa en la cual se tiene contacto con posibles patógenos.

Al pasar de los años se han ido desarrollando distintos procesos de gestión de laboratorio para poder estandarizar la mayor cantidad de procesos asociados a la fase preanalítica. De manera interna la mayoría de los laboratorios tiene su sistema de control, pero una de las guías más importante de calidad es la norma ISO 15189 sobre “Sistemas de gestión de la calidad de laboratorios clínicos”. El objetivo principal de esta norma es que permite al laboratorio medir la calidad de sus servicios o productos (banco de sangre) frente a estándares

reconocidos a nivel nacional e internacional. La norma se establece a nivel de todas las subetapas que se encuentran en la etapa preanalítica, describiendo qué es lo mínimo que debe contener cada etapa y también el rol de cada participante en cada proceso. Una recomendación general que establece la norma es, en primer lugar, hacer una evaluación de la gestión interna del laboratorio, para luego ir desarrollando el diseño de control interno amoldado a las recomendaciones de la norma según International Standardization Organization (ISO).(47).

4. Factores más frecuentes que afectan los resultados de exámenes

Se describen diversos factores de error en cada etapa de la fase preanalítica, de los cuales en un 83% corresponden a errores humanos,(44) donde se destaca enormemente el desarrollo de toma de muestra como un proceso crucial en la generación de errores. También se asocia una gran cantidad de errores a parámetros específicos de algunos exámenes, o asimismo son agrupados por el área del laboratorio clínico que afectan como el área de hematología, bioquímica, o microbiología.

Los factores más reportados de la fase preanalítica que influyen en los resultados de exámenes de laboratorio son los siguientes:

4.1 Tiempo de torniquete o Ligadura:

Este procedimiento se realiza durante la toma de muestra, en la flebotomía o venopunción. La venopunción es un procedimiento invasivo el cual consiste en la extracción de sangre venosa realizado principalmente en la zona ante cubital, (48) principalmente, para su realización es necesario la visualización de la vena a puncionar, y para esto ayuda la realización del torniquete o ligadura, se fundamenta, porque al ejercer presión sobre el músculo y otros tejidos del brazo que rodean las arterias y venas, hace que se produzca un colapso en el lumen de los vasos sanguíneos, interrumpiendo el flujo distalmente al torniquete, lo que produce una leve elevación de la presión intravascular, facilitando la

palpación de la vena y además el llenado de los tubos de recogida o la jeringa es más rápido.(49)

El torniquete se coloca sobre la zona ante cubital unos 7,5cm o 10 cm sobre el lugar de la punción. La ligadura se realiza con una cinta de distintos materiales, los cuales pueden ser una banda de tela gruesa con un broche, el cual sirve para fijar la cinta cuando se ha generado la presión necesaria, o con una cinta elástica de plástico, en la cual es el flebotomista quién envuelve el brazo con la banda, manteniendo cierta tensión mientras que se hace un lazo en la sección del torniquete, quedando de esta forma firme, pero al mismo tiempo, facilitando el proceso de desatar el nudo luego de comenzada la recolección del primer tubo.(50)

Hay que tener en consideración varios factores al aplicar el torniquete, como por ejemplo el tiempo que se deja la ligadura. En organismos que dirigen la calidad de los laboratorios como Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) no advierte sobre un tiempo que sea más adecuado que otro, pero hay variados reportes que llegan a la conclusión de que no se debería tener por más de 1 minuto aplicado el torniquete o por lo menos dejarlo hasta llenar el primer tubo, tiempo que alcanza hasta unos 88 segundos. (51)







Si se analiza la acción del torniquete por área de especialidad, en hematología, hay estudios de análisis del tiempo de aplicación del torniquete, los cuales evidenciarían un aumento de la captura de leucocitos durante la isquemia y la reperusión, con los cambios medidos en las concentraciones totales de leucocitos, esto asociado al torniquete con una prolongación más allá de 5 minutos. (52) Por otro lado, y asociado a cuan apretado se aplica el torniquete, este podría impactar más en los parámetros bioquímicos y específicamente en los niveles de lactato, si las presiones son crecientes podría encontrarse un aumento del lactato en pacientes con torniquete(53). En otros artículos sugieren que el uso de torniquetes

desechables no lograría tal presión para la elevación de los niveles de lactato, comprobando que ni 15 minutos de tiempo de aplicación del torniquete alteraron los niveles de lactato. (54) En el área de la microbiología también se encuentra un factor asociado al uso de torniquete, pero relacionado a altos índices de contaminación por su uso, cuando el torniquete o ligadura no es desechable, por lo que se recomienda que el lavado de manos del flebotomista debe ser realizar lavado clínico muy prolijo, uso de guantes, y además una buena desinfección de la zona de punción. En el artículo “MRSA contaminated venepuncture tourniquets in clinical practice” del 2012, se informa que la tasa de contaminación bacteriana encontrada en los torniquetes es de un 25% de polución con microorganismos resistentes a múltiples antibióticos(55). Es por esto se recomienda el uso de torniquetes desechables, para así no contribuir a la resistencia de los microorganismos. Finalmente hay documentos que consideran evitar totalmente el uso de torniquetes por los altos riesgos de causar estasis venosa, además por los riesgos de contaminación, sugiriendo eliminar el torniquete, con lo que se disminuirían los riesgos de infección y la transmisión de patógenos.(56)

4.2 Uso erróneo de tubos de recolección de muestra

En la recolección de muestra, ciertos exámenes deben ser recolectados en tubos que contienen aditivos con acción anticoagulante, que ayudan a una mejor obtención de resultados de esos parámetros, pero si estos tubos son usados para el análisis de un analito diferente al cual corresponde, puede conllevar a errores que tienen como consecuencia solicitar una nueva muestra.(57) Ligado al proceso de gestión, con los años, se ha configurado una correlación entre el color del tubo, su contenido y el examen a utilizar, para así hacer más fácil al flebotomista la recolección de la muestra(58), como se muestra en la tabla 3, a pesar de la estandarización ocurren equivocaciones en el momento de la extracción de sangre venosa.

Tabla 3: Orden de llenado de tubos.

Nº	Color o Aspecto	Componente	Uso
1)	Hemocultivo 	Medios de cultivos.	Microbiológico
2)	Sin aditivos	Ninguno	
3)	Tapa celeste 	Citrato de sodio	Pruebas de coagulación.
4)	Tapa roja 	Gel activador	Pruebas bioquímicas, serológicas, e inmunológicas de banco de sangre.
5)	Tapa roja con negro (Aspecto tigre) o color oro. 	Gel Separador	Pruebas bioquímicas, serológicas, e inmunológicas.
6)	Tapa verde 	Heparina de sodio o heparina de litio.	Pruebas bioquímicas, detección de niveles de amoniaco.
7)	Tapa verde claro 	Gel separador más heparina de sodio o litio.	Pruebas bioquímicas de plasma.
8)	Tapa morada 	ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	Pruebas hematológicas.
9)	Tapa amarillo pálido 	Acido-citrato-dextrosa (ACD)	Pruebas de paternidad, estudios de ADN, tipificación de tejido HLA
10)	Tapa gris 	Fluoruro de sodio y oxalato de potasio.	Determinación de glucosa

Fuente: “WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy” 2010 (16).

Imágenes adaptadas de “BD diagnósticos sistemas preanalíticos: catálogo de productos para recolección de muestra venosa, arterial y de orina”(59).

EL uso equivocado de tubo también se relaciona con su secuencia de llenado, ésta se encuentra estandarizada por la CLSI H3-A6, la cual indica cuál es el orden de llenado de tubos: 1) coagulación; 2) suero con activador de coágulo, con o sin separador de gel; 3) heparina con o sin separador de gel; 4) ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) con o sin separador de gel; y 5) inhibidor glucolítico. Este orden estandariza el uso de los tubos para evitar la contaminación cruzada que puede ocurrir entre los tubos por la transferencia de los aditivos en el momento de intercambio de tubos durante la extracción de sangre. Un estudio en China encontró que un 80% de los flebotomistas no cumple con el orden de llenado de los tubos, (11) lo cual afecta la calidad de la toma de muestra de sangre venosa. Una recomendación más amplia para el orden del llenado de los tubos por sistema al vacío es comenzar con tubos de hemocultivos caracterizados por tener estrías negras y amarillas, luego se sigue con el tubo que no contiene aditivos, posteriormente con el tubo de citrato de sodio con tapa de color celeste, después con tubo activador de coágulo el cual tiene tapa roja, a continuación tubo separador sérico de tapa color oro o un diseño color rojo con manchas negras, acto seguido tubo con heparina sódica o lítica tapa verde, sigue con la opción del tubo separados de plasma el cual contiene anticoagulante de heparina lítica y gel separador que tiene una tapa verde claro, luego tubo con EDTA caracterizado con el color morado, el próximo tubo de sangre es el que contiene como aditivo Acid-citrate-dextrose y es usado para estudios de tipificación de tejidos de HLA, pruebas de paternidad, y estudios de ADN, el ultimo tubo corresponde al de tapa gris o ceniza el cual contiene fluoruro de sodio y oxalato de potasio usado en la prueba de glucosa.(16)

En el caso de otros fluidos, se describe que para el sedimento urinario podrían verse afectados en algunos parámetros por el uso de un tubo punta cónica (Tubo falcon) o uno de fondo redondo, por ejemplo se encontró que el recuento de leucocitos se encuentra más bajo en el uso de tubo cónico, pero no hay diferencias en el recuento de eritrocitos, células epiteliales escamosas, ni cilindros, tampoco afecta la concordancia con la presencia de bacterias, mucus o levaduras.(60)

4.3 Temperatura y tiempo de transporte.

Este factor se asocia mayormente a las salas de toma de muestra externas, en menor medida los que están en el mismo laboratorio. En “The Effect of Pre-Analytical Conditions on Blood Metabolomics in Epidemiological Studies” 2019, se describe un ensayo el cual busca la correlación de resultados erróneos de metabolitos sanguíneos frente a distintas temperaturas de almacenamiento antes y después de centrifugar la muestra, y concluyen que hay efecto frente a estas distintas condiciones que afecten la etapa preanalítica.(61) Distinto es lo planteado por la “Sociedad Croata de Bioquímica Médica y Medicina de Laboratorio” en su evaluación de calidad externa. De su estudio se desprende que tanto el transporte como el almacenamiento de la muestra es un punto crítico para parámetros como la glucosa, la cual a mayor tiempo sin procesar disminuye su nivel en la muestra, lo que afecta directamente en el diagnóstico de un paciente diabético, pues daría una falsa disminución del parámetro.(62)

Para los análisis hematológicos también se describen variaciones, por lo que se recomienda que el traslado y almacenamiento de las muestras sean entre 2° a 8°C. El tiempo de análisis también juega un rol fundamental que influye en el deterioro de la muestra, provocando cambios en la morfología celular y en el aumento de muestras hemolizadas(63) Para los niveles de tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), se recomienda idealmente un transporte no refrigerado sino más bien a temperatura ambiente que fluctúe entre los 15 a 22°C y que sean procesadas dentro de 4 horas posteriores a la toma de muestra (64).

Dentro de otros parámetros que pueden ver afectada su estabilidad en el tiempo y temperatura de transporte, se describe la Alanina aminotransferasa (ALT), potasio, fósforo y antígeno prostático, en el artículo de Gómez R. en 2018, se estudió los exámenes mencionados, investigando su comportamiento en sangre total, plasma, y suero según corresponda. Con respecto al fósforo se encuentra pérdida de su estabilidad en sangre total dentro de 12-18 horas a temperatura ambiente, sus niveles se reducen posiblemente a la entrada de fósforo hacia los glóbulos rojos, cuando se llegan a sobrepasar las 24 horas se encuentra un aumento exponencial, lo cual se puede asociar por la degradación de ésteres de fósforo, pero cuando se mantuvo la sangre total en refrigeración hay un leve aumento de los niveles a 0,02%. Cuando se busca el fósforo en plasma y suero, se encuentra elevación, pero en un 0,07% si es conservado a temperatura ambiente, y un 0,03% si se preserva en refrigeración. Se podría desprender de esto que se mantiene más estable los niveles de fósforo cuando se conserva en refrigeración. Paralelamente en el estudio, se evaluó los niveles de potasio, se observa que la temperatura es capaz de influir en sus niveles, cuando se tiene en sangre total refrigerada se produce un aumento de un 3%/h, pero si se conserva a temperatura ambiente se mantiene estable a lo menos por 24 horas. Otro de los parámetros que fueron analizados corresponde al PSA libre, se concluye que tanto en refrigeración como a temperatura ambiente posee un comportamiento similar, el cual disminuye, aplicándose tanto en sangre total como en plasma. Cuando se realizó la revisión de los datos de ALT, descubrieron una gran disyuntiva, pues se reportan casos en los que aumentan y otros en los que disminuye, cuando se evalúa en suero o plasma, en cuanto a su medición en sangre se describe que tiene un comportamiento lineal.(65)

Con respecto al tiempo de transporte se debe agregar el tiempo que demora preanálisis de la muestra, en el cual se encuentra una influencia significativa en los parámetros en casos de 6 horas de incubación de sangre y para el suero un tiempo de 24 horas. Un parámetro afectado es el nivel de taurina, éste es un biomarcador potencial para la preeclampsia, y aumenta sus niveles frente a la prolongación de incubación (66).

Bajo las recomendaciones de las normas ISO 15189:2015, el autor Formoso en 2016, realiza un análisis donde sugiere tener presente la trazabilidad de la muestra, ya sea desde un punto externo del laboratorio, sea un envío intrahospitalario, toma de muestra en domicilio entre otras, ya que conociendo bien estas disyuntivas se deben basar el tiempo y la temperatura a la cual deben ser trasladadas. Como resultado indican que deben tener registros para el control del tiempo y la temperatura cuando se realiza el transporte, que se debe hacer en caso de sobrepasar los tiempos y temperatura establecidos, se debe registrar la hora de llegada de la muestra al laboratorio, quién la transportó y reportar cualquier inconveniente que se haya presentado en el camino. A fin de que todo el proceso se cumpla, se debe informar todas las recomendaciones de transporte a quien lo realiza, ya sea un familiar o el propio paciente, y recordar que las condiciones de traslado de la muestra deben ser por un sistema triple básico de embalaje. (67)

En cuanto al transporte de muestra de orinas, estas generalmente se derivan a una muestra a la primera micción de la mañana, la cual debe ser tomada en casa por el propio paciente, el cual debe recordar la hora en la que fue tomada y cuando llega al laboratorio se debe anotar la hora de recepción, en otros casos la muestra es tomada en el laboratorio donde también se debe registrar la hora. En el caso de que se usen conservantes para la muestra, como ácido bórico se debe tener la precaución de que el volumen de orina recolectada sea como mínimo 3 mL, volúmenes inferiores de orina podrían provocar que el ácido bórico inhiba algunos patógenos de importancia clínica como especies de *Enterococcus spp.* El tiempo máximo que se puede esperar para el procesamiento de orinas con conservantes es de 24 horas.(68) En cuanto a muestras que son tomadas y no se le añaden conservantes, si es conservada a temperatura ambiente se debe procesar dentro de una 1 hora, de lo contrario se debe refrigerar la orina, postergando su procesamiento hasta 4 horas. (69)

4.4 Cumplimiento de prerequisites

No cumplir con los prerequisites de un examen, implica una toma de muestra errónea, ya que se verán alterados los parámetros que quieran ser analizados. Los prerequisites son estándares muy estudiados que es necesario cumplir para poder evaluar analitos y tener certeza de que son representativos de la fisiología del paciente. Se ha encontrado que hasta un 41% de los profesionales de la salud no consulta correctamente el cumplimiento de los prerequisites, siendo el ayuno uno de los más influyentes y menos consultados al momento de comenzar la extracción de sangre. En el artículo “Laboratory diagnostics and quality of blood collection” en 2014 recomiendan no consultar directamente este parámetro con el término ayuno, sino más bien consultar por la última hora en la cual consumió algún alimento (70). El consumo de alimentos ricos en grasas influye en parámetros como el perfil lipídico y es uno de los exámenes que requieren ayuno de 10 a 12 horas (71). El ayuno en la mayoría de los casos es de tipo estricto sin insumo de líquidos ni alimentos sólidos. En 2018 se hizo un ensayo para saber si el consumo de agua influye en la determinación de glucosa, proteínas totales (PT), urea, creatinina, cistatina C, bilirrubina total (BT), colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), Triglicéridos (Tg), ácido úrico, alta sensibilidad Proteína C reactiva (ASAT), gamma-glutamyltransferasa (GGT), aspartato-aminotransferasa (ASAT), alanina-aminotransferasa (ALAT) y lactato-deshidrogenasa (LDH). Las conclusiones fueron que el consumo de al menos 300 ml de agua o un vaso, antes del proceso de flebotomía, no altera los parámetros analizados, si bien se encontraron elevaciones de urea, BT, colesterol total, UA y GGT, los valores fueron catalogados como clínicamente no significativos, por lo que se debería realizar otro estudio para saber con certeza cuanto sería el consumo máximo de agua sin que se alteren los analitos (72).

Por el contrario, con el consumo de cafeína, si se ven alterados algunos analitos como el tiempo de fibrinólisis, ya que a medida que se acorta el tiempo de fibrinólisis de la sangre total y disminuyen los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1),

mientras que la actividad plasminógeno tisular natural(tPA) aumenta después del consumo de café y tales efectos se reducen durante la abstinencia de cafeína. Por lo que se recomienda, evitar el consumo de café 2 horas previas a la toma de la muestra (71).

Otros de los prerequisites que se mencionan es el consumo de cigarrillos. El consumo de tabaco puede aumentar la coagulabilidad y fibrinólisis, lo que se explicaría porque los fumadores pueden tener una liberación endotelial aguda inducida por la sustancia P del tPA activo in vivo relacionado con una función endotelial deteriorada, lo que sugiere un posible vínculo directo entre la fibrinólisis endógena deteriorada, la disfunción endotelial y la aterotrombosis arterial en los fumadores. Como requerimiento, se sugiere no fumar por lo menos unos 30 minutos antes de realizar la toma de muestra (71).

Por último, se encuentra una relación con la realización de ejercicios en el recuento de leucocitos y activación de la cascada de coagulación, esto se daría ya que el ejercicio intenso promueve la liberación de micropartículas por las plaquetas, provocando una condición procoagulante transitoria, en la cual se puede generar mayores niveles de trombina, hiperreactividad plaquetaria y mayor actividad de los factores de coagulación. Otro factor que se puede incluir es la adrenalina que se genera en el ejercicio, puesto que también podría promover la agregación plaquetaria y el aumento de las plaquetas. Podría aumentar los niveles del recuento de leucocitos, por lo que finalmente se recomienda no realizar ejercicio previo a la toma de muestra o por lo menos unas dos horas antes, y también al llegar a la sala de toma de muestra reposar unos 5 minutos (71).

Los parámetros ligados al área de hematología se ven muy influenciados por el cumplimiento de prerequisites, como el caso del análisis de la función plaquetaria, la cual es afectada por el consumo de algunos antimicrobianos, quimioterapéuticos, psicotrópicos y

anestésico. Uno de los prerrequisitos importantes es la administración de antiinflamatorios no esteroideos, se recomienda abstenerse de ellos durante 10 a 14 días antes de la toma de muestra, (73) mientras que en otros estudios se aconseja mínimo 3 días sin medicarse, eventualmente este requerimiento depende según las exigencias del médico, puesto que a veces se indica continuar con el tratamiento para controlar su efecto(71). También se puede asociar a una disfunción plaquetaria adquirida, el consumo de ciertos alimentos como ajo, cebolla, cúrcuma, jengibre, aceite de pescado, comino, consumo de alcohol, entre otros, debido a esto en el caso de que se vaya a estudiar directamente el aspecto de función plaquetaria, se debería tener en cuenta esos alimentos, para indicar los prerrequisitos de la toma de muestra(73).

Otro fluido que es analizado y que se ve afectado por el cumplimiento de ciertos prerrequisitos es la saliva, usado para para test de ADN. Esta requiere de algunas horas de ayuno, como mínimo 1 hora, y también se solicita el lavado de dientes para así eliminar restos de comida de la boca. También se solicita no fumar al menos en 1 hora antes de tomar la muestra. No es recomendado el uso de enjuague bucal o con agua, ya que pueden estimular las glándulas salivales diluyendo la muestra(74).

Con respecto al análisis de orina sus requisitos son el aseo genital, para evitar la contaminación bacteriana con el microbiota de la zona. En el punto de toma de muestra, se describe como hacer el aseo en caso de ser mujer, hombre o tomas de muestra pediátricas o neonatales. Para el aseo genital se debe usar abundante agua y jabón, este último debe cumplir una característica que es ser sin antisépticos (69). En otro ámbito como requisito, se quiere que en el caso de no poder obtener la primera orina de la mañana, se debe tener por lo menos una retención de dos horas de la orina para ser recolectada, ya que se ha visto que algunos aspectos que entrega la tira reactiva de análisis cualitativo de orina, pueden no ser detectados con orinas obtenidas en una retención menor de tiempo, uno de ellos es el valor de nitritos evaluado por la tira reactiva, lo cual nos puede indicar la presencia de infección en vías urinarias. Este aspecto se debe tener en mayor consideración cuando se recolectan muestras

de orinas de recién nacido y lactantes, los cuales la mayoría del tiempo tienen cortos períodos de retención de orina (75). En el caso de la recolección de orina de 24 horas los requisitos son mantener una ingesta de agua normal, recordar en este punto que si el laboratorio no entrega un recipiente adecuado el paciente, se debe indicar al paciente que debe buscar un recolector de boca ancha, que debe estar limpio y seco, que sea capaz de contener un volumen mínimo de 3 litros (76).

4.5 Identificación de la muestra

Los procesos de gestión hoy en día son la pauta para la realización de un buen trabajo en el laboratorio, es por esto que con los años han aumentado los modelos de organización cuyo objetivo es la disminución de errores de toda índole, pero que están directamente relacionados con el trabajo de laboratorio. Se puede asociar que la mala identificación de una muestra que puede generar un 13% de errores médicos en pacientes de cirugía y un 67% de errores en las transfusiones.(1) Por esto la identificación de la muestra es vital, pues cuando se cometen errores en esta etapa representa un alto riesgo de efectos adversos en los pacientes, como la elección de los parámetros de referencias para el analito, otro caso es que no se puede llegar a tratamientos por ejemplo de antibióticos, o en la interpretación de los resultados obtenidos en los exámenes, estas situaciones conllevan a depositar tiempo en la búsqueda de la información. Aunque una mala identificación de la muestra es un proceso que puede ser evitado, una vez que se produce es difícil de detectar, pudiendo llegar a afectar a más de un paciente. La identificación positiva es lo más recomendado, lo que implica el correcto reconocimiento inicial del paciente y que se asocie directamente con todas las muestras obtenidas desde ese paciente por todo el ciclo de procesamiento (77). Es en esta materia, que toma un rol fundamental, donde se presentan distintas formas de identificar una muestra, pero básicamente los datos básicos que se deben incluir son: Nombre y apellido del paciente, fecha de nacimiento del paciente, número de identificación del laboratorio, Número de identificación del seguro de salud del paciente, hora y fecha de muestreo e identificación del flebotomista. Además, se debe agregar la información del material a ocupar para la toma de muestra como el tipo de aditivo del tubo colector, el volumen de la muestra y como parte del

control de calidad verificar la fecha de vencimiento del material a utilizar. También se recomienda que el etiquetado se efectúe al momento de identificar al paciente, verificar que cumple con los prerrequisitos y se procede a la recolección del material. El etiquetado más común usado es por medio de código de barras el cual contiene toda la información la cual fue adquirida al momento del ingreso del paciente al sistema del laboratorio(78). En países desarrollados se ha encontrado que, gracias a correctos programas de gestión en la identificación de la muestra, esta es realizada de manera correcta y destacan la importancia en la identificación del paciente para que éste registro se correlacione (62). Otra recomendación es realizar el proceso de etiquetado frente al paciente y según el proceso de gestión que tenga el laboratorio determinar si se realiza antes de la extracción o luego de la extracción. (79) Dentro del uso de codificación de barra y la identificación por radiofrecuencia, en pacientes hospitalizados, se expende el código de barras que se encuentra adosado en la pulsera del paciente, quedando el mismo código en sus muestras, por lo que se puede usar computadoras de mano para ir cargando de inmediato los exámenes pedidos, también es posible el escaneo de los códigos de barras para así confirmar la identidad del paciente previo a la toma de muestra, y además puede tener implementada una impresora portátil, para colocar la etiqueta de identificación en los tubos junto a la camilla del paciente. Cuando se ha implementado este tipo de sistema, la tasa de error del etiquetado disminuye, pero las primeras semanas a la implementación se asocia un tiempo de adaptación al sistema, para luego alcanzar una disminución promedio de 16% de errores al mes asociados al etiquetado, llegando de 108 muestras mal etiquetadas por año a 28 muestras mal etiquetadas al año. Otro beneficio desprendido de esto es que es posible mantener un tiempo estimado del proceso, el cual va de 5 minutos hasta 8 minutos como máximo, el 100% de los etiquetados son legibles. (77)

Más allá de ir incluyendo a la tecnología para la minimización de errores, lo destacable es la educación y capacitación del personal encargado de la toma de muestra, e incluso integrar a científicos y estudiantes, se recomienda una evaluación retrospectiva, en base a lo que se ha desarrollado, discutir cuales son los elementos que aportan y pueden seguir desarrollándose, a su vez generar competencias que deban ser cumplidas por los flebotomistas, y como ultima sugerencia todo lo aplicado se debe mantener registrado. (80)

5. Otros factores interferentes

Aparte de los factores interferentes de resultados de exámenes en el laboratorio clínico ya mencionados, se encuentran unos que son reportados en menor medida, pero no menos importantes, algunos de ellos son:

5.1 Contaminación de hemocultivos

La realización del hemocultivo es un examen de categorización urgente, realizado para la detección de infecciones a nivel sanguíneo, cuya invasión microbiana en el torrente sanguíneo alcanza una alta concentración.(81) La posibilidad de contaminación de hemocultivo se ve principalmente relacionado al proceso de extracción de sangre venosa, principalmente en el momento de desinfección cuando se va a realizar la toma de muestra. En Estados Unidos el límite de aceptabilidad de hemocultivos contaminados debe ser <3% establecidos por “Clinical and Laboratory Standards Institute”. Una mala toma de muestra puede provocar un resultado falso positivo, contaminado con microbiota propia de la piel del paciente, cuando ocurre esta situación, se pone en riesgo la vida del paciente, retardando la entrega de un diagnóstico, su tratamiento antibiótico y afecta también a los costos asociados a las estadías del paciente en el hospital. Un ámbito que se estudia constantemente es el uso de antiséptico, cual es el apropiado para realizar la desinfección en la zona de venopunción, el más recomendado es el gluconato de clorhexidina, pero dentro de otras opciones se encuentra el uso de alcohol isopropílico al 70%. En la búsqueda para saber cuál es más efectivo, Martínez en 2017, crea un estudio experimental en el Hospital general de León y el hospital regional de alta especialidad de Bajío, donde se selecciona a pacientes sobre los 16 años, con sospecha de una infección sanguínea, y que se encuentren en el departamento de urgencias, en medicina interna o en unidad de pacientes críticos. Al momento de realizar la toma de muestra se le da a escoger a la enfermera encargada de la venopunción, que escoja uno de los sobre que contiene el antiséptico, sin ella saber cuál es el que está utilizando, ya

que los sobres han sido previamente codificados para conservar el anonimato del componente. La técnica de desinfección comienza con la identificación del paciente y el lavado de manos, se sigue con localizar la zona a puncionar, luego con un hisopo que contiene alcohol isopropílico se pasa sobre la zona con movimientos repetidos de ida y vuelta por al menos unos 30 segundos, posteriormente se realiza una segunda desinfección utilizando un kit con guantes estériles, una jeringa y el hisopo con el antiséptico elegido previamente de forma aleatoria, se procede a la desinfección de la misma forma mencionada pero con el desinfectante que está en el kit, cuando se ha secado el antiséptico en la piel, se procede a la venopunción. Dentro de los microorganismos buscados son *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp*, *Propiobacterium*, entre otros. Las conclusiones del estudio son similares para ambos antisépticos, y se destaca una tasa baja de falsos positivos, mucho menos a la que se esperaba. Recalcan la importancia de la realización del estudio, pues al comparar los costos entre los antisépticos utilizados, se tiene una diferencia notable en el precio, puesto que una tórula con alcohol isopropílico tiene un valor es de 0,03 dólares, mientras que para un aplicador de clorhexidina es de 1,25 dólares, incrementando el costo varias veces, entonces con su resultado podría proponerse el uso del alcohol isopropílico. Por último, destacan que el profesional altamente capacitado para la toma de muestra es clave para una obtención prolija de un hemocultivo. (82)

La evidencia recopilada indica que considerando estos factores se puede realizar un mejor procesamiento de la muestra en todas las fases que componen la etapa preanalítica. Los documentos destacan que las futuras pautas de gestión de calidad en este ámbito deben ser exigentes y en base a análisis dentro del mismo laboratorio, y de manera íntegra con las otras etapas, para así completar un ciclo de procesamiento con mejor calidad y un resultado confiable para el paciente.(83)

5.2 Muestras hemolizadas

En el proceso de toma de muestra ya se menciona que parte del procedimiento influye en la obtención de muestras hemolizadas, en la misma sección se debate cuáles son algunas de las causas como el calibre de la aguja con la cual se realiza la venopunción, cual es el sistema de recolección de la muestra de sangre, como es el ángulo de entrada para realizar la punción, y cuál es la zona anatómica donde se realiza. Todas estas variantes llegan a influir en la producción de hemólisis la cual se describe como una descomposición de los glóbulos rojos, que conlleva la liberación de hemoglobina en el torrente sanguíneo. La hemólisis in vitro puede afectar la realización de pruebas de inmunoensayos, ya que provoca la liberación de catepsina E, proteasa que degrada la troponina T obstruyendo el reconocimiento de anticuerpos para ese tipo de ensayo, además tiene efectos de dilución e interferencia espectral, lo cual influye en la realización de pruebas espectrofotométricas (84), directamente se pensaría que solo se puede subestimar el valor de hemoglobina, pero no es tan solo ese, sino que se reporta que puede incidir en los valores de transaminasas, creatinina y creatinina quinasa, por otro lado puede disminuir algunos valores de electrolitos como cloruro y sodio, niveles de albúmina, de fosfatasa alcalina y de g-glutamyltransferasa.(44) De acuerdo con lo planteado podemos encontrar discordancias más allá del área hematológica, sino que también influiría en exámenes de perfil bioquímico, lo cual cambiaría el panorama fisiológico del paciente, en consecuencia su diagnóstico y posible tratamiento.

La detección de la hemólisis ocurre generalmente en la etapa de preparación de la muestra, se le realiza una inspección visual al tubo de recolección, cuando se ha separado en fase de suero o plasma y glóbulos rojos, es en la sección superior de suero o plasma donde se debe visualizar su color, esta práctica no es recomendada, porque queda la subjetividad y experiencia del analista, pero en el caso de no poder acceder a un análisis automatizado, la recomendación es de realizar una tabla de comparación de colores con suero o plasma que contenga valores diferente de hemoglobina libre. (85) Los sistemas automatizados que miden el índice de hemólisis (IH), se basan en la absorbancia obtenida del suero o plasma a analizar, uno de ellos es el Advia 2400, este sistema enfrenta la muestra a dos absorbancia, una para

hemólisis (ABS_H) y otra para lipemia (ABS_L), y luego con los valores obtenidos, los somete a una fórmula la cual se describe como $IH = 3942.6 \times (ABS_H - 1.156 \times ABS_L)$, con el valor obtenido se puede clasificar entre ausencia de hemólisis, leve o moderada. (86) En sí, el umbral de hemólisis debe ser según la recomendación del fabricante del equipo de análisis, ya que algunos pueden ser informados como mg/dL y otros como g/dL, cada algoritmo es realizado según el fabricante, en base a cuál es el medio de detección, las longitudes de ondas usadas, y los coeficientes utilizados para la determinación del índice de hemólisis.(84) El límite de aceptabilidad puede ser en base al analito que se quiere cuantificar, basándose en las recomendaciones de entidades de control, una de ellas la “Federación europea de química clínica y medicina de laboratorio”, o por otra parte puede estimarse según la variabilidad biológica con el apoyo de literatura. (85) Algunos valores de IH entre los 100 – 750mg/L pueden alterar transaminasas, bilirrubina, amilasa, colesterol, creatina quinasa, glucosa, lactato deshidrogenasa (LDH), fósforo, potasio y triglicéridos, por otro lado, se ha encontrado que a que en el rango de 250 - 600mg/L también hay variación significativa de cloruro, sodio, potasio, LDH, AST. (84) (Figura 6) En el caso de tener establecido los límites de hemólisis y dejar valores de corte clínicamente significativos, se puede llegar a tomar la decisión de seguir el procesamiento de la muestra hasta la obtención de resultados, en dicho documento se debe informar al médico, colocar en el reporte que el valor de la muestra analizada aumentó o disminuyó por hemólisis, indicar el índice de hemólisis (IH) de la muestra y recomendar la solicitud de una nueva muestra. De no ser posible el análisis, por exceder el nivel de hemólisis, también se debe informar, y considerar la recolección de una nueva muestra. (85)

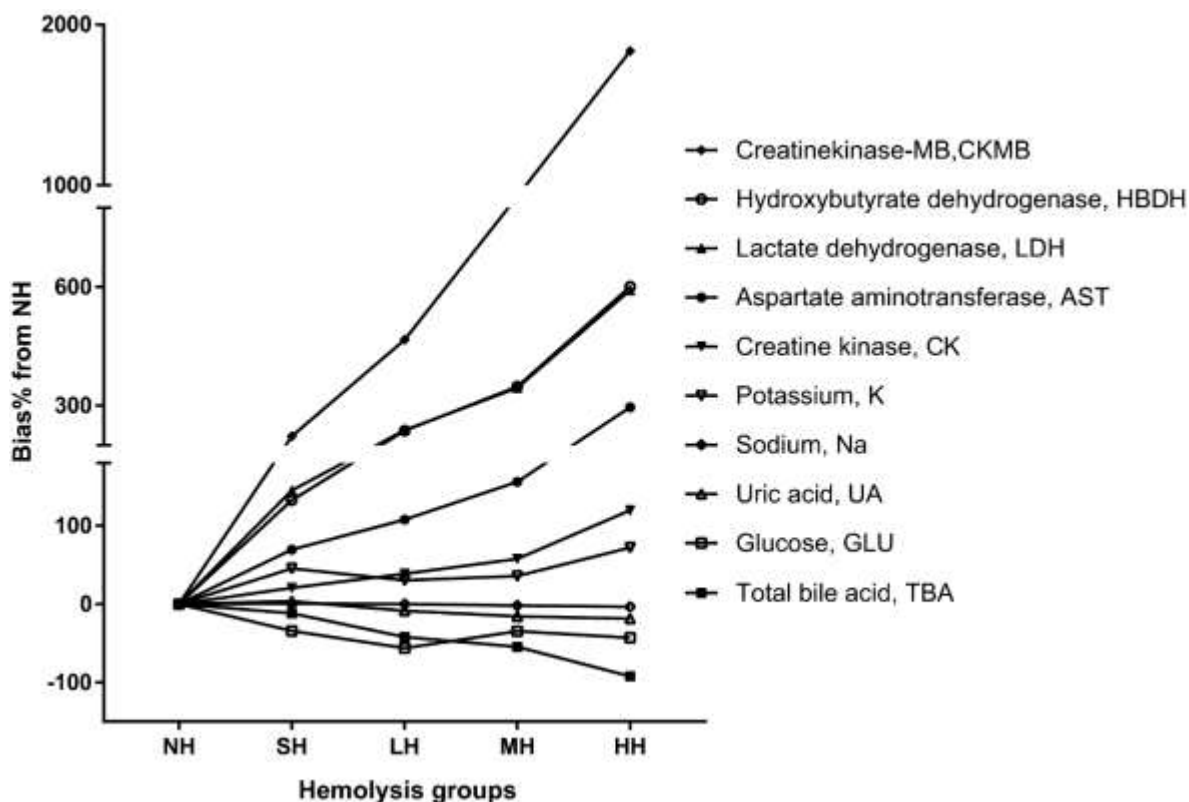


Figura 6: Comportamiento de metabolitos en muestras hemolizadas. En el eje “y” se tiene el porcentaje de sesgo de las concentraciones del analito estudiado frente un grupo sin hemólisis, en eje “x” se encuentran grupos de muestras según diferentes niveles de hemólisis. Se clasifica como NH si no presenta hemólisis, SH ligera hemólisis, LH hemólisis leve, MH hemólisis moderada, HH alta hemólisis. Tomada de “Determination of hemolysis index thresholds for biochemical tests on Siemens Advia 2400 chemistry analyzer” 2019. (86)

No olvidar, que la generación de hemólisis no es tan solo producto de la toma de muestra in vitro, su traslado o procedimiento; sino que también tienen una significancia clínica, la cual corresponde a alrededor de un 3% de las muestras hemolizadas. Si bien es un bajo porcentaje, en caso de no diferenciar entre la hemólisis patológica producida por el paciente y la producida por el manejo de la muestra, se puede llegar a no informar valores de importantes parámetros como el potasio que puede ser vital en el diagnóstico de un paciente. Algunas de las causas de la hemólisis in vivo son hemoglobinuria paroxística nocturna, algunas anormalidades cardiacas como circulación extracorpórea, hemodiálisis, también puede ser por microangiopatías como el síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, preeclamsia o hemangiomas, una causa común es la anemia

hemolítica de origen inmunológico asociada a una reacción transfusional, autoinmune o provocada por fármacos; de igual forma ha infecciones bacterianas y parasitarias que provocan hemólisis, y otras causantes son los agentes químicos como los venenos de serpientes, de arañas, el envenenamiento por arsénico, o inyección de agua destilada. Para la diferenciación en la producción de hemólisis se puede usar los niveles de LDH, el descenso de haptoglobina sérica, el aumento de reticulocitos y de bilirrubina indirecta. (87)

5.3 Muestras coaguladas

El estudio realizado en el hospital “Hacettepe University” de Turquía en 2015, encontraron que la causa más frecuente de rechazo de una muestra de sangre venosa era por su coagulación, en el 28% se encontraban coágulos de fibrina y en 35% coágulos de glóbulos rojos, lo que llega a afectar pruebas bioquímicas, perfil hematológico, pruebas de coagulación o análisis de gases en sangre. Una de las situaciones a considerar es el origen de estas muestras, ya que eran principalmente enviadas desde cuidados intensivos, unidad de emergencias y desde servicios prematuros de recién nacidos, estas unidades tienden a tener características de análisis urgentes ya que pueden ser vitales para el paciente. Algunas de las causas que se manejan, es la falta o mala realización de la mezcla de tubos luego de la extracción de la sangre y no mantenerlos de manera vertical. Lo ideal es dejar reposar verticalmente la muestra unos 5 minutos como máximo, luego comenzar a mezclar la muestra de forma suave, con movimientos que inviertan su contenido, que sea por lo menos unas 15 veces o cercano a un minuto de movimiento, de lo contrario se podría optar por el uso de un adecuado tubo con anticoagulante, en el cual bastaría la mezcla generada por la turbulencia de la entrada de la sangre al tubo al vacío. Con respecto a los coágulos de fibrina son mayormente asociados a que el procesamiento de la muestra ocurre rápidamente luego de su recolección, la sugerencia para evitar este error es el uso de tubos de suero rápido “RST”, su particularidad es acelerar el proceso de coagulación, con esto se obtiene un suero de mayor calidad y disminuye el trabajo de procesamiento de la muestra. (88)

En el artículo de Chawla R. de 2010, ha estudiado que coágulos de fibrina más allá de influir en un analito individualmente, puede afectar las técnicas por las cuales son detectadas, por ejemplo, en pruebas químicas y de inmunoensayo, donde los coágulos de fibrina pueden tapar las sondas de aspiración de los equipos, realizando un erróneo análisis de la muestra. Otra característica que plantea es que muchas veces la apariencia del suero es completamente transparente luego de la centrifugación, lo que no implica que el proceso de coagulación se haya completado, dentro del proceso de transporte, centrifugación o análisis. Para un buen proceso recomienda esperar 30 minutos para luego centrifugar a 5000 rpm por 15 minutos.(89)

A fin de cuentas, el tener muestras coaguladas puede tener como consecuencias por un lado la seguridad del paciente, y su posibilidad de obtener un correcto resultado en exámenes usados como apoyo diagnóstico para enfermedades de la coagulación o de su tratamiento, que pueden llegar a ser vitales, y otro problema que se puede generar, es en los equipos de análisis, en los casos que no se realicen los procesos adecuados de limpieza y mantenimiento.

6. Factores de la etapa preanalítica y su impacto en la fase analítica

Al conocer parte de los factores interferentes involucrados en la etapa preanalítica, es necesario dilucidar como afectan concretamente en la fase analítica. Algunos de ellos alteran los niveles de los analitos analizados, pudiendo ser que se eleven, en otros casos que disminuyan, pero el valor real no se ve reflejado. El incurrir en errores en la etapa preanalítica, muchas veces conlleva tener que solicitar una nueva toma de muestra, lo que atrasa la entrega de resultados, o genera que el paciente debe asistir nuevamente al laboratorio invirtiendo su tiempo y costos económicos.

En 2016 Ialongo y Bernardini publican la revisión “Phlebotomy, a bridge between laboratory and patient”, donde estudiaron las aristas asociadas al proceso de venopunción vista desde una parte técnica, como el tamaño y el tipo de agujas a utilizar, la localización de las venas más adecuadas para puncionar, por otro lado, como abordar al paciente en el proceso, tomando en cuenta su emocionalidad o temor al proceso de punción venosa. Resumiendo lo planteado por los autores, el proceso implicado que genera errores más significativos en la parte analítica es en la extracción de sangre, la cual puede generar hemoconcentración, una falsa hiperpotasemia y hemólisis. El efecto de hemoconcentración lo describen debido al uso del torniquete, cuando es usado por un largo tiempo aumenta la presión hidrostática en el vaso, por lo que pasa el agua hacia el tejido conectivo externo, provocando la hemoconcentración, también una respuesta procoagulante, con alguna alteración en las plaquetas. Otro proceso asociado al torniquete es la generación de hipoxia tisular, la cual puede producir un cambio en el pH, que incide en los niveles del potasio, pero también se puede ver afectado por la aplicación prolongada del torniquete que produce una despolarización en las células del músculo esquelético, haciendo que el potasio extracelular incrementa, se agrega la generación del estrés mecánico ejercido en la piel, donde las células se rompen y se libera el potasio, por lo que su valor se ve aumentado, por último se relaciona

la contaminación de los tubos según sus aditivos, por no respetar el orden de llenado de los tubos de recolección, por lo que se recomienda dejar el tubo con EDTA para el final y mezclar los tubos con la sangre recolectada cuando ya se ha retirado el sistema de punción, prácticas que también pueden afectar a los niveles de calcio. Es importante en estos casos, saber el estado clínico del paciente, también corroborar con otros parámetros que puedan estar ligados, para así informar el resultado como una falsa hiperpotasemia o no. Con respecto a la generación de hemólisis, es asociado al tamaño de la aguja de punción y la fuerza con la que se realiza la extracción, este proceso produce un estrés mecánico que rompe la membrana de la célula. Los analitos que se pueden ver afectados son los hematológicos, principalmente la hemoglobina, su grupo hemo el cual contiene hierro, puede interferir en reactivos usados para algunas pruebas y también para las pruebas espectrofotométricas. Se recomienda realizar análisis visuales a la muestra recolectada, para ver si presenta hemólisis luego de realizada la centrifugación de la muestra, y para el caso de sangre total asociar la clínica del paciente con los resultados obtenidos. (58)

Se puede agregar que ciertos factores que influyen en la muestra pueden ser perjudiciales para la realización de algunas técnicas por las cuales son analizadas las muestras. Como ya se ha mencionado, las muestras hemolizadas pueden interferir en las pruebas de inmunoensayo y de espectrofotometría. En el caso de la del inmunoensayo la hemólisis va a incidir directamente en el reconocimiento de los anticuerpos usados en la técnica. En la espectrofotometría, la hemólisis es capaz de realizar una interferencia espectral, que incide directamente. (84) Otro caso es el de muestra coaguladas, las cuales también interfieren en el proceso analítico, afectado algunos equipos, ya que la presencia de grandes cantidades de fibrina en suero o plasma, pueden alojarse en sondas de aspiración de la muestra usadas en equipos automatizados, lo que provoca un bloqueo por lo que consecuentemente realiza una mala recolección de la muestra y la obtención de un resultado erróneo. (89)

A nivel internacional la “Federación internacional de química clínica y medicina de laboratorio” (IFCC), indica a la fase pre-analítica como la prioridad número uno para indicadores de calidad, radicando su importancia. Los indicadores de calidad son descritos como una cuantificación objetiva que puede evaluar todos los dominios de cuidados críticos como la seguridad del paciente, eficacia, equidad, oportunidad, eficiencia y un sistema centrado en el paciente, lo ideal es que dichos indicadores sean constantes, y puedan ser comparables diferentes ambientes y tiempos. La implementación de dichos parámetros de calidad debe ser aplicado a lo largo del ciclo de procesamiento de la muestra clínica, lo que quiere decir que abarca la etapa preanalítica, analítica y post-analítica. Se debe considerar establecer sistemas de monitoreo para los indicadores, donde se describen cuáles son los objetivos, cuáles serán las metodologías usadas, como serán interpretados los resultados, cuáles serán los límites de estudio, realizar un plan de acción y establecer cuál será el periodo de tiempo de la medición.(90) La lista de indicadores de calidad propuesta, es puesta a críticas, pues se tiene un bajo número de criterios, difiere en como los datos son obtenidos, estandarizados y regulados, por último, hay una baja adherencia de los laboratorios a regirse según estos lineamientos, idealmente los indicadores de calidad debería globalizarse más allá del laboratorio que lo quiera implementar, ir hacia los proveedores de gestión de calidad externa, integrar a los programas de acreditación, y además poder unir los indicadores de calidad con los requisitos impuestos en la norma ISO 15189. Sin embargo, uno de los aspectos como indicador de calidad es el tiempo y transporte de la muestra, variable que va a afectar a la estabilidad analítica, lo cual se puede describir como las características metrologías que son constantes en el tiempo. Según el biomarcador puede ser calculada como la desviación de las concentraciones del analito desde su inicio, frente a un periodo de tiempo.(91)

6.1 Acreditación de calidad en Chile

Las normas ISO 15189 son base de la acreditación de calidad internacional, un proceso que se lleva a cabo voluntariamente por los laboratorios, los cuales buscan ser reconocidos por realizar un trabajo de gestión de calidad y competencia técnica. Para obtener la

acreditación es necesaria la presencia de una organización acreditadora, la cual guía a como seguir los lineamientos que ha impuesto la norma. Cada país tiene su entidad acreditadora la cual está conformada por un comité técnico, el cual evalúa los requisitos de calidad detallándolos, y en algunas ocasiones desarrollar guías de cumplimiento para los lineamientos de la norma ISO. (47)

En Latinoamérica se pueden encontrar hasta 3 unidades acreditadores que pueden ser gubernamentales o sociedades científicas, lo cual está ligado a la dificultad de desarrollar las políticas de la ISO 15189, por dificultades sociopolíticas. En Chile según lo reportado en 2017 en el artículo “La acreditación en Latinoamérica con la norma 15189 para los laboratorios clínicos”, solo se encuentran instituciones públicas acreditadoras, que son el Instituto nacional de normalización (INN) y el Sistema Nacional de Acreditación(SNA), no se reportan sociedades científicas y solo 3 laboratorios cuentan con la acreditación, una baja cifra si se compara con Argentina que posee 959 laboratorios acreditados y Brasil el cual tiene 435 laboratorios. Estos países además poseen ambos tipos de organizaciones acreditadoras, como instituciones públicas y sociedades científicas de acreditación. Volviendo a la situación país, el INN por medio de una división de acreditación maneja el SNA, este último ajusta los organismos de evaluación y sus competencias, basándose en los criterios y requisitos internacionales. Como recomendación, en el artículo mencionado se alude que para poder llevar a cabo una acreditación de normas ISO, es necesario tomar en cuenta todas las dificultades que se presentan tanto en Chile y Latinoamérica, también reforzar y crear sociedades científicas, para así poder ir avanzando en el lineamiento del organismo internacional, logrando objetivos como mejorar la salud de la población, aumentar la satisfacción de ellos, disminuir brechas de equidad y asegurar calidad en los servicios prestados.(47)

En el año 2007 por medio del decreto N°15, el ministerio de salud aprueba el reglamento del sistema de acreditación para prestadores institucionales de salud, y posteriormente en el

2009 por Decreto N°18 aprueba los estándares de calidad que van a ser aplicados a los procesos de acreditación de prestadores institucionales de salud, finalmente en 2010 por Decreto N°37 se aprueba el manual del estándar general de acreditación de laboratorios clínicos. El objetivo de dicho manual es presentar contenidos normativos, con las exigencias y requisitos en distintos ámbitos como el respeto a la dignidad del paciente, gestión de la calidad, gestión de proceso acceso, oportunidad y continuidad en la atención, competencias de recursos humanos, registro, seguridad de equipamiento y de las instalaciones, por último, servicio de apoyo. Frente a cada uno de los ámbitos mencionados se otorga una pauta de cotejo, la cual contiene el ámbito a verificar, su componente, que es una definición de aspectos operacionales que contribuyen al cumplimiento del ámbito analizado, luego se menciona las características, que son los requerimientos específicos de gestión que se evalúa en cada componente, también se tienen verificadores que son los requisitos específicos que deben ser medidos para el cumplimiento de cada característica, en ello se especifica el umbral de cumplimiento en porcentaje, sus puntos de verificación y algunas observaciones de los requerimientos para que sean llevados a cabo. Dentro del ámbito de gestión de proceso en el código GP1.2, se detalla que el prestador institucional provee condiciones para la entrega de prestaciones de salud segura, cuya característica exhibe que el prestador institucional aplica y evalúa periódicamente los procesos de la etapa preanalítica. Su verificación corresponde a todo el proceso, cuyos elementos medibles son, poseer un documento institucional con los procedimientos relacionados a la toma de muestra y su traslado, por lo que debe incluir las instrucciones de preparación del paciente, procedimiento de toma de muestra para los exámenes realizados, la rotulación de las muestras y los criterios de rechazo, para cada uno de los puntos se deben designar un responsable a cargo. Como segundo punto de verificación, se indaga, en la definición de un indicador y umbral de cumplimiento para los posibles problemas de la toma de muestras realizadas en el laboratorio. El tercer punto consiste en verificar si se ha realizado una evaluación periódica de dichos elementos de verificación y, por último, se debe constatar que el laboratorio posee formularios de información con instrucciones de preparación del paciente, la toma y traslado de las muestras y los plazos de entrega de los exámenes, cuyos formularios deben ser entregados a cada paciente cuando solicita la toma muestra. Frente a cada elemento medible de verificación se indica los puntos que deben ser analizados, los que corresponden al director o gerencia del prestador, y las salas de muestras que contiene el laboratorio clínico, en el caso de tener más de tres unidades

serán elegidas al azar para su revisión. Para la aprobación de este ámbito, debe obtener un valor mayor o igual a 75% de verificación, cabe destacar que GP 1.2 es una característica obligatoria en conjunto con otros 8 ámbitos para poder obtener de acreditación. (92)

En el boletín N°1 emitido por la intendencia de prestadores, en febrero de 2019, un 3% de los prestadores institucionales acreditados son laboratorios clínicos, la mayoría de alta complejidad. Por medio de la fiscalización de laboratorios clínicos del Instituto de Salud Pública, se entrega información al respecto de cuál son las características obligatorias incumplidas en el proceso de acreditación de laboratorios clínicos, uno de ellos corresponde al punto GP 1.3 que corresponde la evaluación de los procesos de las etapas analíticas y post-analítica, otro punto, es el GP 1.4 que corresponde al prestador institucional que provee condiciones para la entrega de prestaciones seguras, otro punto con falencia es el de Acceso, oportunidad y continuidad de la atención (AOC) 1.3 (93) En el boletín informativo N°2 de intendencia de prestadores emitido al 30 de noviembre del 2019, de 631 prestadores institucionales, se encuentra que un 74% de instituciones acreditadas son de atención cerrada y corresponden al ámbito público, versus un 26% que son instituciones privadas. La cifra de prestadores institucionales de atención abierta acreditados es 35% de carácter público y 77% a privados, el 30% son centros de diálisis y el 5,9% se divide en instituciones como laboratorios, centros de esterilización, imagenología, quimioterapia, y atención psiquiátrica cerrada. (94)

En base a la información entregada por los boletines emitidos por la intendencia de prestadores, podemos dilucidar que son pocos los laboratorios clínicos que adquieren la acreditación de calidad, al consultar en la página web de la superintendencia de salud cuantos laboratorios clínicos de la región del maule están acreditados(95), se encuentra tan solo 4 laboratorios. Pero según lo informado, dentro de las falencias que se encuentran mayormente en los laboratorios participantes, no se describe equivocaciones del área preanalítica, por lo que se podría decir que los laboratorios pueden manejar los mínimos requisitos para el umbral

de cumplimiento dados en la pauta de cotejo del manual estándar general de acreditación para los laboratorios clínicos.

En caso de querer implementar cambios dentro de cualquier área o proceso dentro de laboratorio, como por ejemplo mejoras en toma de muestra, mejora en etiquetado de la muestra, casos en los cuales se encontraba errores, se recomienda basarse en el ciclo de Deming, este mecanismo se usa como guía para llevar a cabo una gestión basada en procesos, como es la que se genera en el laboratorio. Este ciclo conlleva cuatro etapas, la primera, consiste en planear cuáles serán los objetivos que se quieren cumplir, la segunda etapa es hacer, donde se entregan pautas de cómo llegar a desarrollar distintas acciones para poder lograr las metas que se definieron, se pueden incluir capacitaciones y cursos, que den herramientas a los profesionales que participan en el proceso. La tercera etapa es verificar, aquí se debe dilucidar si los objetivos se han logrado, se evalúa las pautas desarrolladas, en este punto se hace una retroalimentación del trabajo que se lleva, si se ha desarrollado un buen desempeño se valida lo implementado, y se prosigue a la última etapa, que es actuar, donde se implementa el proceso, se estandariza, se corrigen los últimos detalles, se hace una retroalimentación, por lo que en caso de no cumplir todas la expectativas, volver a la etapa de planeación, para desarrollar un nuevo plan de acción que lleve por fin a lograr todas las metas(96), como por ejemplo la minimización de la generación de errores que se producen en la etapa preanalítica.

La prioridad de los servicios de salud debe ser la seguridad del paciente, evitando los errores que en la prestación de los servicios se presenten, de tal manera que se reduzcan a la mínima expresión la morbilidad y la mortalidad como resultado de estas deficiencias. Gran parte de los procedimientos en medicina se fundamenta en pruebas de diagnóstico, siendo las relacionadas con el laboratorio clínico las de mayor importancia. En la fase pre-analítica ocurre la mayoría de las situaciones que presentan riesgos para la seguridad del paciente, por

lo que todos los procesos y etapas dentro de un laboratorio clínico deben ser valorados en sí mismos.

CONCLUSIÓN

1. La información actualizada disponible sobre el tema permite comprender cómo cada uno de los factores interferentes presentes en la etapa preanalítica impactan en los resultados de exámenes de laboratorio.
2. Los factores más frecuentes de la etapa preanalítica, que afectan los resultados de exámenes de laboratorio son el tiempo de torniquete o ligadura, el uso erróneo de tubos de recolección de sangre, la temperatura y tiempo de transporte de la muestra, el incumplimiento de los prerequisites, y la identificación de la muestra.
3. Los interferentes que puedan surgir durante la etapa preanalítica, impactan directamente en la etapa analítica.

REFERENCIAS

1. San Miguel Hernández A, de la Fuente Alonso P, Garrote Adrados JA, Lobo Valentin R, Lurueña ML, Eiros Bouza JM. Minimising pre-analytical errors and its impact on the control of clinical laboratory. *Revista del Laboratorio Clinico*. 2018;11(1):51-8.
2. Pedret SV, Rodríguez PC, Vizcaíno IR, Vidriales JC. Errores relacionados con el laboratorio clínico Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular 2007;3 23 - 8.
3. Galindo-Méndez M, Sánchez López A. Application of clinical goals and the Six Sigma model in the evaluation of quality control in Clinical Chemistry. *Revista del Laboratorio Clinico*. 2018;11(1):20-7.
4. Giménez Marín Á, Molina Mendoza P, Ruiz Arredondo JJ, Acosta González F, López Pérez M, Jiménez Cueva M, et al. Application of failure mode and effects analysis of the pre-analytical phase in a clinical laboratory. *Revista del Laboratorio Clinico*. 2010;3(4):161-70.
5. Tadesse H, Desta K, Kinde S, Hassen F, Gize A. Clinical chemistry laboratory errors at St. Paul's Hospital Millennium Medical College (SPHMMC), Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Research Notes*. 2018;11(1):789.
6. López-Silva S. Manual de Operación General de la Red de Laboratorios Clínicos de la SSA2007.
7. DECRETO 20:A prueba Reglamentos de laboratorios clínicos 1039479 (2012).
8. Retamales Castelletto E. RECOMENDACIONES PARA LA ETAPA PRE-ANALÍTICA, ANALÍTICA Y POST-ANALÍTICA EN LAS PRESTACIONES DE COAGULACIÓN. . In: Referencia DLBNyd, editor. Chile2014.
9. Oladeinde B, H. O, R. O, E. O., Onifade AA. Evaluation of laboratory request forms for incomplete data at a rural tertiary hospital in nigeria. . *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science*. 2012;66 39-41.
10. Jurado Roger A, López Braos J, Martínez Noguerras R, Rodríguez Morales R, de la Peña Carretero L, Romero Sotomayor MV. Process management in the clinical laboratory as a tool to reduce pre-analytical errors. *Revista del Laboratorio Clinico*. 2012;5(2):57-67.

11. Lima-Oliveira G, Guidi GC, Salvagno GL, Montagnana M, Rego FGM, Lippi G, et al. Is Phlebotomy Part of the Dark Side in the Clinical Laboratory Struggle for Quality? *Laboratory Medicine*. 2012;43(5):172-6.
12. Wollowitz A, Bijur PE, Esses D, John Gallagher E. Use of Butterfly Needles to Draw Blood Is Independently Associated With Marked Reduction in Hemolysis Compared to Intravenous Catheter. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(11):1151-5.
13. Phelan MP M, Reineks EZ, MD, PhD., Schold JD P, Hustey FM M, Chamberlin J B, Procop GW M. Preanalytic Factors Associated With Hemolysis in Emergency Department Blood Samples.: *Arch Pathol Lab Med* 2018 p. 229-35. .
14. Lippi G, Avanzini P, Cervellin G. Prevention of hemolysis in blood samples collected from intravenous catheters. *Clinical Biochemistry*. 2013;46(7):561-4.
15. Lippi G, Avanzini P, Musa R, Sandei F, Aloe R, Cervellin G. Evaluation of sample hemolysis in blood collected by S-Monovette using vacuum or aspiration mode. *Biochimica medica*. 2013;23(1):64-9.
16. Organization WH. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. WHO Library Cataloguing-in-Publication Dat2010.
17. Heyer NJ, Derzon JH, Wings L, Shaw C, Mass D, Snyder SR, et al. Effectiveness of practices to reduce blood sample hemolysis in EDs: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clinical biochemistry*. 2012;45(13-14):1012-32.
18. CEGAMED. Catálogo de dispositivos médicos. In: CEGAMED, editor. Santiago, Chile2019.
19. Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, Hopper SM, Bryant PA, Donath SM, et al. The QuickWee trial: protocol for a randomised controlled trial of gentle suprapubic cutaneous stimulation to hasten non-invasive urine collection from infants. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011357.
20. Sepúlveda A M, Castro D. Procedimientos relacionados con el proceso de toma de muestra y su traslado. In: salud Md, editor. Curicó2019. p. 102.
21. Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, Hopper SM, Donath SM, Bryant PA, et al. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *BMJ*. 2017;357:j1341.

22. Kaufman J, Knight AJ, Bryant PA, Babl FE, Dalziel K. Liquid gold: The cost-effectiveness of urine sample collection methods for young precontinent children. *Archives of Disease in Childhood*. 2020;105(3):253-9.
23. Fernández KP, Ulloa JC, Meneses M, Matiz LF, Gutiérrez MF. Norovirus, the principal cause of viral diarrhea in two regions of Colombia. *Universitas Scientiarum*. 2015;20:107-15.
24. Jercic Lara MI, Oyarce Fierro A. Recomendaciones para la búsqueda de huevos de *Enterobius vermicularis*. In: referencia Dlbnyd, editor. Santiago, Chile.2015.
25. Prevention.(CDC) CfDCa. Interim guidelines for Collecting, handling, and testing clinical specimens for COVID-19 EE. UU.: Webpage of CDC; 2020 [El documento describe el tipo de muestra y prioridad, la recolección y manejo de la muestra de forma segura, como realizar una manipulación adecuada de hisopos estériles envasados a granel, reglas generales, muestras, como realizar muestras respiratoria, como realizar su almacenamiento y envío, además se entregan recursos adicionales para su uso.]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.
26. Ramos Pérez L. Manual de toma de muestras para exámenes de laboratorio Hospital Clínico regional Dr. Guillermo Grant Benavente. In: clínico S-DMudl, editor. N°4 ed. Talca, Chile2019. p. 35-6.
27. Freire-Paspuel B, Vega-Mariño P, Velez A, Castillo P, Gomez-Santos EE, Cruz M, et al. Cotton-Tipped Plastic Swabs for SARS-CoV-2 RT-qPCR Diagnosis to Prevent Supply Shortages. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:356.
28. Wehrhahn MC, Robson J, Brown S, Bursle E, Byrne S, New D, et al. Self-collection: An appropriate alternative during the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of Clinical Virology*. 2020;128:104417.
29. Kanwar N, Crawford J, Ulen C, Uphoff TS, Dien Bard J, Dunn R, et al. Multicenter Clinical Evaluation of the Automated Aries Group A Strep PCR Assay from Throat Swabs. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(2):e01482-18.
30. Lopardo HÁ, Borgnia D, Mastroianni A. Estudio de dos sistemas de transporte para mantener la viabilidad de bacterias de interés clínico. . *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2012;46 (2):229-31. .

31. Roca A, Oluwalana C, Camara B, Bojang A, Burr S, Davis TME, et al. Prevention of bacterial infections in the newborn by pre-delivery administration of azithromycin: Study protocol of a randomized efficacy trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2015;15(1):302.
32. Jordan SJ, Schwebke JR, Aaron KJ, Van Der Pol B, Hook EW. Meatal Swabs Contain Less Cellular Material and Are Associated with a Decrease in Gram Stain Smear Quality Compared to Urethral Swabs in Men. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(7):2249.
33. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(2, Supplement):3S-59S.
34. Angel DE, Lloyd P, Carville K, Santamaria N. The clinical efficacy of two semi-quantitative wound-swabbing techniques in identifying the causative organism(s) in infected cutaneous wounds. *International Wound Journal*. 2011;8(2):176-85.
35. Sismaet HJ, Banerjee A, McNish S, Choi Y, Torralba M, Lucas S, et al. Electrochemical detection of Pseudomonas in wound exudate samples from patients with chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(2):366-72.
36. González-Domínguez R, González-Domínguez Á, Sayago A, Fernández-Recamales Á. Recommendations and Best Practices for Standardizing the Pre-Analytical Processing of Blood and Urine Samples in Metabolomics. *Metabolites*. 2020;10(6).
37. Chile IdSPd. Normativa técnica para el transporte de sustancias infecciosas a nivel nacional hacia el instituto de salud pública. In: Salud Md, editor. Chile: Instituto de Salud Pública de Chile; 2008.
38. Nybo M, Cadamuro J, Cornes MP, Gómez Rioja R, Grankvist K. Sample transportation - an overview. *Diagnosis (Berlin, Germany)*. 2019;6(1):39-43.
39. Pupek A, Matthewson B, Whitman E, Fullarton R, Chen Y. Comparison of pneumatic tube system with manual transport for routine chemistry, hematology, coagulation and blood gas tests. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(10):1537-44.
40. Lippi G, Mattiuzzi C. Biological samples transportation by drones: ready for prime time? *Annals of Translational Medicine*; Vol 4, No 5 (March 2016): *Annals of Translational Medicine*. 2016.

41. Amukele TK, Hernandez J, Snozek CLH, Wyatt RG, Douglas M, Amini R, et al. Drone Transport of Chemistry and Hematology Samples Over Long Distances. *American Journal of Clinical Pathology*. 2017;148(5):427-35.
42. Atay A, Demir L, Cuhadar S, Saglam G, Unal H, Aksun S, et al. Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(3):376-82.
43. Moreno M. Manual de toma de muestra de laboratorio clínico. In: paciente Udcysd, editor. Edición 2 ed. Chile: Resolución n°1304; 2010. p. 35.
44. Najat D. Prevalence of Pre-Analytical Errors in Clinical Chemistry Diagnostic Labs in Sulaimani City of Iraqi Kurdistan. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0170211.
45. Rooper L, Carter J, Hargrove J, Hoffmann S, Riedel S. Targeting Rejection: Analysis of Specimen Acceptability and Rejection, and Framework for Identifying Interventions in a Single Tertiary Healthcare Facility. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017;31(3):e22060.
46. Favi Cortés M, Jiménez Salgado M, Martínez Aguilar C, Olivares Vicencio B, Ramírez Muñoz V, Scappaticcio Bordón A. Guía de bioseguridad para laboratorios clínicos. In: Referencia. DLBNyd, editor. Instituto Salud Pública ed. Santiago, Chile.: Documentos Técnicos para el laboratorio Clínico; 2013. p. 1-46.
47. Pasquel MdC. La acreditación en Latinoamérica con la norma 15189 para los laboratorios clínicos. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2018;11(1):1-5.
48. Simundic A-M, Church S, Cornes Michael P, Grankvist K, Lippi G, Nybo M, et al. Compliance of blood sampling procedures with the CLSI H3-A6 guidelines: An observational study by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) working group for the preanalytical phase (WG-PRE). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*2015. p. 1321.
49. Andriolo A, Rodrigues Martins Á, Franco Ballarati C, Venâncio Barbosa I, Mendes ME, Rezende Melo M, et al. LA EXTRACCIÓN DE SANGRE VENOSA 2010 ed. Ltda EM, editor. Brasil2009. 118 p.
50. Navarrete Pérez S, Paneque Molina -P, Infantes Viano R, Alcántara Alcalde - MV. Toma de muestra de sangre mediante punción venosa. Hospital regional universitario Carlos Haya2018.

51. Heireman L, Van Geel P, Musger L, Heylen E, Uyttenbroeck W, Mahieu B. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. *Clinical Biochemistry*. 2017;50(18):1317-22.
52. Hughes SF, Hendricks BD, Edwards DR, Bastawrous SS, Roberts GE, Middleton JF. Mild episodes of tourniquet-induced forearm ischaemia-reperfusion injury results in leukocyte activation and changes in inflammatory and coagulation markers. *Journal of Inflammation*. 2007;4(1):12.
53. Chalidis BE, Kalivas E, Parziali M, Christodoulou AG, Dimitriou CG. Cuff width increases the serum biochemical markers of tourniquet-induced skeletal muscle ischemia in rabbits. *Orthopedics*. 2012;35(8):e1245-50.
54. Balakrishnan V, Wilson J, Taggart B, Cipolla J, Jeanmonod R. Impact of Phlebotomy Tourniquet Use on Blood Lactate Levels in Acutely Ill Patients. *CJEM : Journal of the Canadian Association of Emergency Physicians*. 2016;18(5):358-62.
55. Elhassan HA, Dixon T. MRSA contaminated venepuncture tourniquets in clinical practice. *Postgraduate Medical Journal*. 2012;88(1038):194.
56. Cornes M, Ibarz M, Ivanov H, Grankvist K. Blood sampling guidelines with focus on patient safety and identification – a review. *Diagnosis*2019. p. 33.
57. Romero A, Gómez-Salgado J, Romero-Arana A, Ruiz-Frutos C. Utilization of a healthcare failure mode and effects analysis to identify error sources in the preanalytical phase in two tertiary hospital laboratories. *Biochemia Medica*. 2018;28(2):0.
58. Ialongo C, Bernardini S. Phlebotomy, a bridge between laboratory and patient. *Biochemia medica*. 2016;26(1):17-33.
59. diagnósticos B. Catálogo de dispositivos médicos CEGAMED. In: Company BDa, editor. *BD diagnósticos*. México2012. p. 1-37.
60. Bunjevac A, Gabaj NN, Miler M, Horvat A. Preanalytics of urine sediment examination: effect of relative centrifugal force, tube type, volume of sample and supernatant removal. *Biochemia Medica*. 2018;28(1):0.
61. Santos Ferreira LD, Maple JH, Goodwin M, Brand SJ, Yip V, Min LJ, et al. The Effect of Pre-Analytical Conditions on Blood Metabolomics in Epidemiological Studies. *Metabolites*. 2019;9(4).

62. Nikolac N, Lenicek Krleza J, Simundic A-M. Preanalytical external quality assessment of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine and CROQALM: finding undetected weak spots. *Biochemia Medica*. 2017;27(1):131.
63. De la Salle B. Pre- and postanalytical errors in haematology. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2019;41(S1):170-6.
64. Favaloro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical Variables in Coagulation Testing Associated With Diagnostic Errors in Hemostasis. *Laboratory Medicine*. 2012;43(2):1-10.
65. Rubén Gómez R, Débora Martínez E, Marta S, Mercedes I, María Antonia L, Josep Miquel B, et al. Laboratory sample stability. Is it possible to define a consensus stability function? An example of five blood magnitudes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018;56(11):1806-18.
66. Kamlage B, Neuber S, Bethan B, González Maldonado S, Wagner-Golbs A, Peter E, et al. Impact of Prolonged Blood Incubation and Extended Serum Storage at Room Temperature on the Human Serum Metabolome. *Metabolites*. 2018;8(1).
67. Formoso Lavandeira MD, Parrillas Horche V, Izquierdo Álvarez S, Marzana Sanz I, Bernabeu Andreu FA, Chueca Rodríguez MdP, et al. Gestión de los procesos preanalíticos en los laboratorios clínicos según los requisitos de la Norma UNE-EN ISO 15189:2013. Recomendación (2015). *Revista del Laboratorio Clínico*. 2016;9(4):189-94.
68. Esparza GF, Mota G, Robledo C, Villegas MV. Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio*. 2015;19:150-60.
69. Troche AV, Araya S. Infección urinaria: un problema frecuente en Pediatría. Revisión de la literatura. *Pediatría (Asunción)*. 2018;45:165-9.
70. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno G, Picheth G, Guidi G. Laboratory Diagnostics and Quality of Blood Collection. *Journal of Medical Biochemistry*. 2014.
71. Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thrombosis Journal*. 2016;14:14.
72. Benozzi SF, Unger G, Champion A, Pennacchiotti GL. Fasting conditions: Influence of water intake on clinical chemistry analytes. *Biochemia Medica*. 2018;28(1):0.
73. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *British Journal of Haematology*. 2011;155(1):30-44.

74. Kirwan JA, Brennan L, Broadhurst D, Fiehn O, Cascante M, Dunn WB, et al. Preanalytical Processing and Biobanking Procedures of Biological Samples for Metabolomics Research: A White Paper, Community Perspective (for “Precision Medicine and Pharmacometabolomics Task Group”—The Metabolomics Society Initiative). Alemania: Clinical Chemistry 2018. p. 1158–82.
75. Moriyón JC, Petit de Molero N, Coronel V, Ariza M, Arias A, Orta N. Infección urinaria en pediatría: Definición, epidemiología, patogenia, diagnóstico. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2011;74:23-8.
76. Unger G, Benozzi Silvia F, Pennacchiotti Graciela L. Necesidad de armonizar la etapa preanalítica de la orina de 24 horas: evidencias de una encuesta. Acta bioquím clín latinoam 2017:615-20.
77. Morrison AP, Tanasijevic MJ, Goonan EM, Lobo MM, Bates MM, Lipsitz SR, et al. Reduction in Specimen Labeling Errors After Implementation of a Positive Patient Identification System in Phlebotomy. American Journal of Clinical Pathology. 2010;133(6):870-7.
78. Nikolac N, Šupak-Smolčić V, Šimundić A-M, Čelap I. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling. Biochemia Medica. 2013;23(3):242.
79. Simundic A-M, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes Michael P, van Dongen-Lases Edmée C, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)2018. p. 2015.
80. Leonard A, Boran G, Kane A, Cornes M. Monitoring and capturing patient identification errors in laboratory medicine. Annals of Clinical Biochemistry. 2020;57(3):266-70.
81. Laupland KB, Leal JR. Defining microbial invasion of the bloodstream: a structured review. Infectious Diseases. 2020;52(6):391-5.
82. Martínez J, Macías JH, Arreguín V, Álvarez JA, Macías AE, Mosqueda-Gómez JL. Isopropyl alcohol is as efficient as chlorhexidine to prevent contamination of blood cultures. American Journal of Infection Control. 2017;45(4):350-3.
83. Cornes M. The preanalytical phase – Past, present and future. Annals of Clinical Biochemistry. 2019:0004563219867989.

84. McCaughey EJ, Vecellio E, Lake R, Li L, Burnett L, Chesher D, et al. Current Methods of Haemolysis Detection and Reporting as a Source of Risk to Patient Safety: a Narrative Review. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(4):143-51.
85. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM. Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):718-27.
86. Du Z, Liu J, Zhang H, Bao B, Zhao R, Jin Y. Determination of hemolysis index thresholds for biochemical tests on Siemens Advia 2400 chemistry analyzer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2019;33(4):e22856.
87. Gómez Rioja R, Alsina Kirchner MJ, Álvarez Funes V, Barba Meseguer N, Cortés Rius M, Llopis Díaz MA, et al. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. *Revista del Laboratorio Clínico.*
88. Dikmen ZG, Pinar A, Akbiyik F. Specimen rejection in laboratory medicine: Necessary for patient safety? *Biochem Med (Zagreb).* 2015;25(3):377-85.
89. Chawla R, Goswami B, Singh B, Chawla A, Gupta VK, Mallika V. Evaluating Laboratory Performance With Quality Indicators. *Laboratory Medicine.* 2010;41(5):297-300.
90. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Pelloso M, Chiozza ML. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2015;53(6):943-8.
91. Giuseppe L, Fay B, Janne C, Michael C, Michael F, Palle F, et al. Preanalytical challenges – time for solutions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2019;57(7):974-81.
92. salud Sd. Manual del estándar general de acreditación para laboratorio clínicos. In: salud Idpd, editor. Chile2010.
93. prestadores Id. Boletín informativo N°1 intendencia de prestadores In: salud Odce, editor. Chile: Superintendencia de Salud; 2019. p. 2.
94. prestadores Id. Boletín informativo N°2 Intendencia de prestadores. In: prestadores Id, editor. Observatorio de calidad ed. Chile: Superintendencia de salud; 2019. p. 2.
95. salud. Sd. Registros de entidades reguladas por la Superintendencia de Salud. Gobierno de Chile. Santiago, Chile2019 [Registro de prestadores acreditados en Región del

Maule]. Available from: http://www.supersalud.gob.cl/acreditacion/673/w3-article-8539.html#accordion_3.

96. Campuzano maya G. Valores críticos en el laboratorio clínico de la teoría a la práctica. Medicina & Laboratorio. 2011;vol. 17:331-50.