Capítulo 1

PREANALÍTICA DE LÍQUIDOS BIOLÓGICOS

Andrea Caballero Garralda, Juan José Puente Lanzarote, Carolina Gómez Gómez, Alejandro Gella Concustell, Clara Ramírez Serra

Abreviaturas

CLSI:	*Clinical and Laboratory Standards Institute*
DVP:	derivaciones ventrículo peritoneales
EDTA:	ácido etilendiaminotetraacético
GASA:	gradiente de albúmina sero-ascítico
rpm:	revoluciones por minuto

1 Introducción

La Norma UNE-EN ISO 15189:2023 define los procesos preanalíticos como el conjunto de "procesos que comienzan cronológicamente a partir de la solicitud del usuario e incluyen la solicitud del *análisis*, la preparación e identificación del *paciente*, la toma de las *muestras primarias*, y el transporte hasta el laboratorio y en el interior del mismo, y que finalizan cuando comienza el *análisis*".

En este capítulo se describen las principales actividades relacionadas con la fase preanalítica de los líquidos biológicos extravasculares, término utilizado para hacer referencia de forma específica a los líquidos biológicos diferentes de la sangre (1). Entre los líquidos extravasculares que pueden ser estudiados en el laboratorio se incluyen el líquido cefalorraquídeo, los líquidos serosos (ascítico, pericárdico y pleural), el líquido sinovial y el líquido amniótico. Otros líquidos extravasculares, como el semen, la saliva o el sudor, no son objeto de estudio en esta monografía.

Los líquidos biológicos tienen múltiples funciones y actúan como barreras anatómicas que lubrican las superficies de las membranas de revestimiento y mantienen la homeostasis de los sistemas de órganos que las rodean. La

acumulación y/o cambios en su composición son característicos de diferentes condiciones patológicas que comprenden trastornos sistémicos y localizados. Por ello, el análisis de los líquidos biológicos proporciona información útil para el diagnóstico diferencial de las patologías asociadas a su acumulación y alteración de su composición (2).

Varios documentos emitidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) son de gran importancia para guiar a los profesionales de laboratorio en el estudio de los líquidos biológicos, pero estos documentos no abordan el análisis de cada líquido específico de una forma integral (3, 4).

El análisis de los líquidos biológicos se ve comprometido por distintos factores y variables, ya resueltos para otro tipo de especímenes. Así, la elección adecuada de los contenedores de recolección y las condiciones de almacenamiento en caso de retraso en la realización del análisis, la estabilidad de las magnitudes a estudio o la falta de material de control de calidad específico para líquidos biológicos, son variables todas ellas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de analizar un líquido biológico e interpretar los resultados obtenidos. Además, dado que la mayoría de las técnicas analíticas han sido diseñadas y validadas para muestras obtenidas a partir del espécimen sangre (suero, plasma) y/u orina, su rendimiento analítico para otros especímenes debe ser verificado para excluir efectos derivados de la matriz (3, 5, 6). Esta circunstancia debe ser citada de forma expresa en el informe de laboratorio (1). Finalmente, la carencia de intervalos de referencia para muchas de las magnitudes estudiadas en un líquido biológico requiere de una experiencia por parte de los profesionales del laboratorio para la interpretación de los resultados (7).

2 Líquido cefalorraquídeo

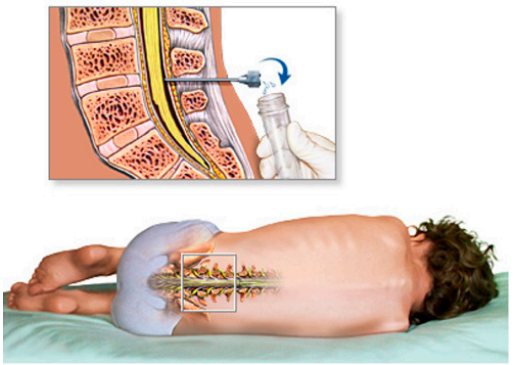
El análisis del líquido cefalorraquídeo es esencial para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades neurológicas o infecciosas que afectan al cerebro, la médula espinal y las meninges, así como para la evaluación de una posible hemorragia subaracnoidea o patología tumoral.

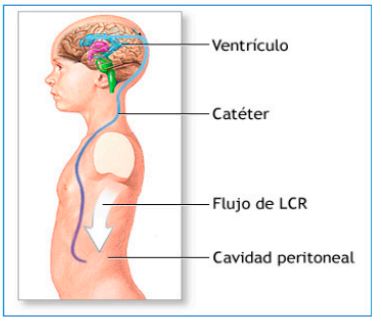
2.1 Obtención del espécimen. Procedimiento

El procedimiento más común para la obtención de líquido cefalorraquídeo es la punción lumbar, entre las vértebras L3-L4 o L4-L5 (3, 8-10). De forma

alternativa, también puede obtenerse por punción lateral cervical o cisternal, circunstancia que debe ser tenida en cuenta para la interpretación del resultado de magnitudes como la concentración de proteínas (2) **(Figura 1)**. La toma de la muestra debe realizarse en condiciones asépticas e intentando evitar el contacto entre el espécimen y los antisépticos.

Figura 1. Punción lumbar.



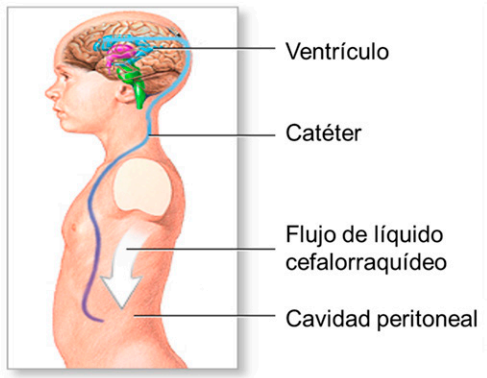


Disponible en www.nlm.nih.gov.

Aunque con menor frecuencia, pueden remitirse al laboratorio especímenes obtenidos de derivaciones del líquido cefalorraquídeo y reservorios. Los sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo se utilizan para disminuir la presión la presión intraventricular y facilitar la eliminación del líquido cefalorraquídeo en pacientes con hidrocefalia. Pueden ser de dos tipos: derivaciones internas o shunts, en las que el lugar más frecuente de drenaje es la cavidad peritoneal (derivaciones ventrículo peritoneales [DVP]) **(Figura 2)**, y derivaciones externas para drenaje ventricular o lumbar externo. Por otro lado, el reservorio de Ommaya es un reservorio subcutáneo, unido a un catéter que se vacía en el ventrículo lateral, y que es utilizado para la administración de fármacos al sistema nervioso central.

Los especímenes de líquido cefalorraquídeo obtenidos de los *shunts* ventriculares y reservorios de Ommaya se envían al laboratorio para evaluar la existencia de una posible infección, siendo de interés, además de los estudios microbiológicos, el recuento y la diferenciación celular.

Figura 2. Derivación ventriculo-peritoneal.



Tomado de https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_presentations/100123_4.htm.

2.2 Contenedor

El líquido cefalorraquídeo se recoge de forma secuencial en contenedores estériles con tapón de rosca y se recomienda repartir aproximadamente 12 mL en 3 o 4 tubos estériles, aunque dicha recomendación estará condicionada por el volumen total extraído. Si el envío al laboratorio se va a demorar, los tubos se deben mantener a temperatura ambiente (11).

Los tubos, correctamente identificados, se enumeran según el orden de obtención, utilizando contenedores sin anticoagulante (2, 4, 12):

- El primer tubo se usará para la valoración del aspecto, medición de magnitudes bioquímicas habituales (glucosa, proteína, lactato) y estudio inmunológico. Para una valoración correcta de la posible xantocromía se recomienda que el tubo se proteja de la luz (13).
- Los tubos segundo y tercero se destinan para el estudio microbiológico. Los contenedores requeridos para este tipo de estudio se detallan en el punto 6 de este capítulo.
- El cuarto tubo se destina al estudio citológico con recuento y diferenciación celular, si procede.

En caso de solo poderse recoger un contenedor único por volumen insuficiente se recomienda realizar en primer lugar el estudio microbiológico, y posteriormente citológico y bioquímico.

La obtención simultánea de una muestra de sangre es de interés para evaluar la posible contaminación con sangre periférica durante la punción traumática (14), para evaluar de forma adecuada la glucorraquia (12), así como la posible infiltración por neoplasia hematológica en el sistema nervioso central.

2.3 Transporte

Durante el transporte la muestra debe mantener unas condiciones que permitan mantener su integridad y la estabilidad de las magnitudes a medir (3, 4). Se recomienda el transporte a temperatura ambiente y la entrega directa al laboratorio, preferentemente "en mano", evitando la exposición a la luz y en el tiempo más corto posible. Procedimientos como el transporte en el tubo neumático pueden producir la degradación de componentes celulares, aumentando falsamente magnitudes como las proteínas. Además, la demora en el análisis citológico puede causar una degradación celular y falsear el recuento celular y/o la diferenciación celular (3, 4, 13, 15, 16).

2.4 Procesamiento previo de la muestra

2.4.1 Para bioquímica, serología e inmunología

Para el análisis de la xantocromía, término que hace referencia a la coloración del sobrenadante del líquido cefalorraquídeo tras su centrifugación, este debe ser previamente centrifugado a 2000 g durante 10 minutos **(Tabla 1)**.

2.4.2 Para recuento celular

- *Homogeneización*

Para la realización del recuento celular, debe garantizarse la homogeneidad de la muestra, lo cual se logra por rotación en un mezclador automático durante un máximo de 2-5 minutos, evitando una rotación vigorosa, que puede afectar al recuento final por el daño producido sobre las células, o de forma manual por inversión del tubo 15 veces. Si la muestra es enviada en tubo cónico, se debe sacudir el fondo varias veces para despegar las células antes de mezclar. Cuanto más turbia sea la muestra, mayor es el impacto de la falta de homogenización en el recuento celular.

Tabla 1. Recomendaciones para la normalización de la fase preanalítica en el estudio de biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas en líquido cefalorraquídeo.

Variable	Procedimiento	Recomendación
Variabilidad	Hora del día de extracción	Durante la mañana (9-13 horas)
Gradiente LCR	Volumen de líquido a extraer	12 mL (1,5 mL mínimo)
Punción lumbar	Tipo de aguja Localización	22G (atraumática) Espacio intervertebral L3-L5
Ayuno	Consumo de alimentos	No se requiere
Muestras paralelas	Suero, plasma, extracción de DNA	Si es posible, al mismo tiempo que la punción lumbar
Tipo de tubo	Material	Polipropileno
Tiempo hasta procesamiento		< 2 horas
Procesamiento	Centrifugación Concentración eritrocitos	2000 g durante 10 minutos a temperatura ambiente < 500 células/µL
Tiempo hasta almacenaje		< 5 días a 4 °C
Alícuotas	Volumen/Capacidad Material	0,25-0,5 mL Polipropileno
Temperatura de almacenaje		–80 °C
Estabilidad		> 2 años
Ciclos de congelación/ descongelación		Máximo 2

Adaptado de Jenkinson y colaboradores (25).

En condiciones normales, el líquido cefalorraquídeo no coagula. La presencia de coágulos se asocia habitualmente con una punción traumática o una hemorragia intracraneal. Ante la presencia de coágulo, condición que debería ser considerada como criterio de rechazo para la realización del recuento celular, cuando haya una sospecha de infiltración neoplásica se recomienda realizar una extensión para visualizar la posible presencia de células malignas.

Otros procedimientos, como la dilución del espécimen para la realización del recuento celular o la citocentrifugación para el recuento diferencial, se han considerado incluidos en la fase analítica.

2.5 Estabilidad de la muestra. Condiciones de almacenamiento y conservación

La estabilidad del líquido cefalorraquídeo está condicionada por la de las células, y son por tanto el recuento celular y la diferenciación celular las magnitudes que determinan la estabilidad del espécimen; además, magnitudes bioquímicas como la glucosa o el lactato dependen en gran medida del metabolismo *in vitro*. Por ello, se recomienda el estudio del líquido cefalorraquídeo en un período de 1 hora desde la obtención (4, 17), aunque las propias guías del CLSI reconocen que realizar el análisis garantizando este tiempo de respuesta no es una práctica común en los laboratorios, por lo que algunos autores han propuesto como objetivo un tiempo de 1,5 horas (± 30 min) (18). Respecto a las principales magnitudes bioquímicas analizadas en el contexto de la urgencia médica (glucosa, lactato y proteínas), en el estudio de Mlinarić y colaboradores (17) estas magnitudes fueron estables en especímenes no centrifugados hasta 2,5 horas, por lo que un eventual retraso no tendría influencia en los resultados analíticos, pero las muestras deben ser centrifugadas antes del procesamiento. Sin embargo, un estudio reciente que evaluó la estabilidad en líquido cefalorraquídeo de los parámetros citológicos y bioquímicos (glucosa, proteínas y lactato) concluyó que su almacenamiento durante 12 horas a temperatura ambiente no comprometía significativamente la interpretación clínica (19).

2.6 Consideraciones preanalíticas para la medición de marcadores bioquímicos de enfermedades neurodegenerativas

En los últimos años se han incorporado a la práctica asistencial de los laboratorios una serie de biomarcadores cuya medición en líquido cefalorraquídeo ha demostrado ser útil en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (20). Una de las principales limitaciones para la medición e interpretación de estos biomarcadores es su alta variabilidad preanalítica, que contribuye a su falta de estandarización y dificulta su implementación en la práctica clínica. En consecuencia, es necesario establecer recomendaciones sobre las condiciones preanalíticas requeridas para la medición de este tipo de biomarcadores, así como también para garantizar la futura intercambiabilidad de resultados entre diferentes centros hospitalarios (21).
Con este objetivo, se han publicado distintas recomendaciones para la obtención, manipulación y conservación del líquido cefalorraquídeo para la

medición de biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas. La gran mayoría de ellas se han centrado en recomendaciones preanalíticas para la medición de los biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (Aβ1-42, T-tau y P-tau) y en menor medida de los biomarcadores para diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (α-sinucleína) (18, 22). Ante esta situación y con el objetivo de consensuar las distintas recomendaciones se ha realizado el proyecto BIOMARKAPD, que bajo el auspicio del *Joint Programming Neurodegenerative Disease* ha facilitado una única guía de consenso (23). La **Tabla 1** recoge las principales recomendaciones establecidas para la normalización de aspectos preanalíticos para el estudio de biomarcadores de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, aunque puede hacerse extensible para biomarcadores de otras enfermedades neurodegenerativas (14).

3 Líquidos serosos

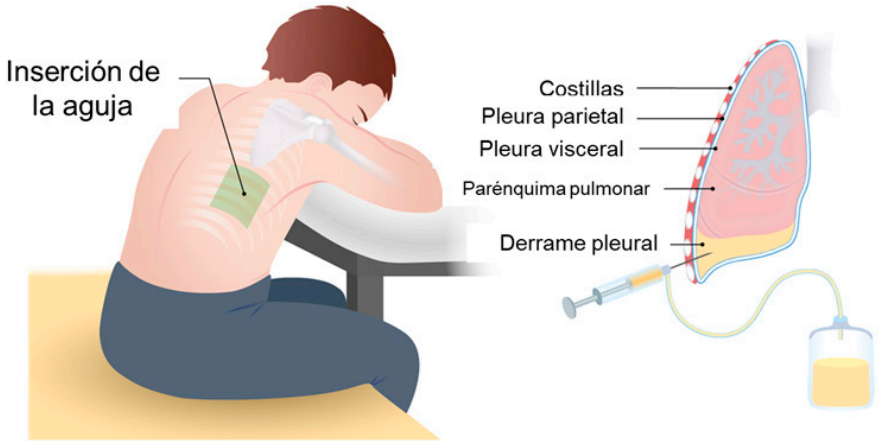
La obtención de los líquidos serosos (pleural, ascítico y pericárdico) se realiza por personal sanitario experimentado por punción percutánea, con las debidas medidas asépticas y recogiendo los especímenes en contenedores estériles.

3.1 Obtención del espécimen. Procedimiento

3.1.1 Líquido pleural: toracocentesis

La obtención del líquido pleural para su estudio o para su evacuación con fines terapéuticos se realiza por toracocentesis mediante aspiración con una jeringa heparinizada (24) **(Figura 3)**. Es un procedimiento simple que puede realizarse a la cabecera del paciente. Si la obtención del líquido es difícil, por el pequeño tamaño del derrame o por la presencia de loculaciones (acumulación patológica de pus en el espacio pleural), esta debe realizarse guiada por ecografía ya que de esta manera se minimizan los riesgos de un neumotórax iatrogénico (1). Para la clasificación inicial del líquido como trasudado *vs.* exudado se requiere de la toma simultánea o en un período de una hora desde la recolección del líquido de una muestra de sangre (1, 2), aunque el uso de muestras tomadas en un período de 2 horas tras la obtención del líquido (pleural o ascítico) no altera la clasificación inicial de este (25).

Figura 3. Toracocentesis.

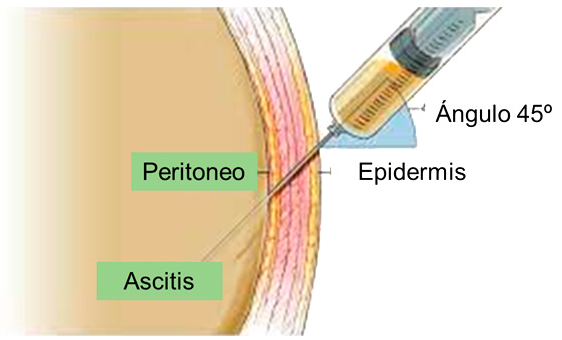


Tomado de https://www.lecturio.com/es/concepts/derrame-pleural/.

3.1.2 Líquido ascítico: paracentesis

La obtención de líquido ascítico se realiza por paracentesis abdominal, procedimiento invasivo que implica la introducción de un catéter o una aguja en la cavidad peritoneal para extraer el líquido con fines diagnósticos y/o terapéuticos (1, 26) **(Figura 4)**. Dado que en el estudio bioquímico inicial del líquido ascítico se recomienda el cálculo del gradiente de albúmina sero-ascítico (GASA), debe obtenerse simultáneamente un espécimen de sangre para la medición de albúmina en el suero o plasma (1, 2).

Figura 4. Paracentesis.

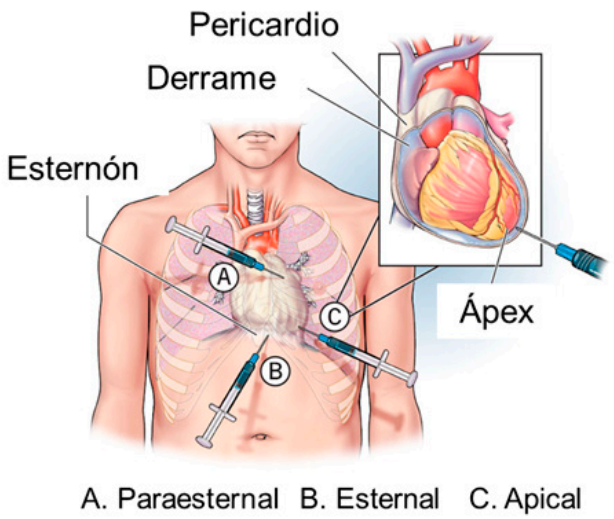


Tomado de http://www.sociedadgastro.cl.

3.1.3 Líquido pericárdico: pericardiocentesis

La técnica para extraer el líquido pericárdico con fines diagnósticos y/o terapéuticos se denomina pericardiocentesis **(Figura 5)**, y consiste en la introducción de un catéter en el espacio pericárdico, con aspiración del líquido mediante una jeringa heparinizada y separación inmediata en diferentes tubos, siempre que el volumen del derrame lo permita (1, 27). Aunque estudios recientes cuestionan la clasificación del líquido pericárdico como trasudado *vs.* exudado (28), las guías siguen recomendando esta categorización como parte del análisis inicial del líquido pericárdico (1, 2), por lo que se requiere la toma simultánea de una muestra de sangre (1, 2).

Figura 5. Pericardiocentesis.



Adaptado de https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22613-pericardiocentesis.

3.2 Contenedores

La obtención de este tipo de especímenes se realiza habitualmente con jeringas, de forma que el contenido debe ser trasvasado de forma inmediata a los contenedores definitivos, previniendo así su posible coagulación debido a su alto contenido proteico, especialmente en muestras hemolizadas (1), para su envío a las distintas áreas del laboratorio para su análisis bioquími-

co, citológico, microbiológico y anatomo-patológico. Las jeringas originales, con o sin aguja, no deben ser aceptadas como contenedores y deben ser rechazadas. Si se envían volúmenes de muestra limitados o insuficientes para un análisis completo, se debe establecer la prioridad de la prueba consultando con el clínico solicitante (1).

El líquido obtenido debe ser trasvasado a los siguientes contenedores, que serán correctamente identificados, en función del tipo de análisis:

- Análisis citológico: tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante.

- Análisis bioquímico: tubo con heparina como anticoagulante.
  Los tubos con anticoagulante deben mezclarse según las indicaciones del fabricante para asegurar la homogenización de la muestra y evitar la formación de coágulos (1). Solo en el caso de que el espécimen sea enviado al laboratorio de forma inmediata tras la obtención y a temperatura ambiente, y se garantice su rápido procesamiento, sería aceptable el envío del líquido en tubos sin anticoagulante (1).
  Respecto al volumen de muestra, cada laboratorio debe establecer sus requerimientos. De forma general, se recomienda el envío de 3 mL de líquido para análisis citológico en contenedores con EDTA y 2 mL en contenedores sin aditivo, y un mínimo de 3 mL para análisis bioquímico en contenedores con heparina como anticoagulante y 2 mL si se emplean contenedores sin aditivo. En el caso del líquido pleural para la medición del pH se recomienda un volumen mínimo de 1 mL (1).

- Análisis microbiológico: las condiciones preanalíticas para el estudio microbiológico se describen en el punto 6 de este capítulo.

Una excepción respecto a las condiciones preanalíticas es la medición del pH en el líquido pleural, como criterio para el drenaje terapéutico del líquido (29), este debe ser recogido en condiciones de anaerobiosis en una jeringa con heparina de litio balanceada (jeringa de gasometría) y enviarse al laboratorio para su procesamiento inmediato, respetándose las recomendaciones preanalíticas requeridas para una gasometría (30).

3.3 Transporte de la muestra

El transporte de este tipo de espécimen debe realizarse a temperatura ambiente y en el menor tiempo posible para preservar su integridad, evitando la lisis celular, la degradación celular o el crecimiento bacteriano (3).

3.4 Evaluación de la calidad de la muestra

Previo a la fase analítica, es responsabilidad del laboratorio valorar, mediante la inspección visual, la calidad del líquido enviado para prevenir errores de medida y posibles fallos de los analizadores. Especímenes con una hemólisis intensa y muestras coaguladas pueden afectar a la fiabilidad de los resultados y no deberían ser aceptados para el análisis. Las excepciones a este criterio de rechazo deben ser definidas y documentadas por el laboratorio (1).

Por otro lado, las muestras muy viscosas pueden generar errores mecánicos, interferencias en las reacciones de mezcla de la reacción o en el mecanismo de esta, por lo que deberían considerarse pretratamientos como la recentrifugación o dilución (1).

Un aspecto por resolver en el análisis de los líquidos biológicos, incluyendo los líquidos serosos, es el posible impacto de la hemólisis, la lipemia y la ictericia sobre las magnitudes bioquímicas analizadas, ya resuelto para muestras como suero o plasma (1). A falta de un esfuerzo por parte de la industria del diagnóstico *in vitro* para introducir en sus analizadores soluciones a este problema, cada laboratorio debería documentar dichas interferencias (1, 6), así como la influencia de valores extremos de pH (1, 31).

Para el procesamiento del líquido, los tubos para el análisis bioquímico se centrifugarán previamente en las mismas condiciones utilizadas en el laboratorio para la obtención de suero o plasma a partir de la sangre. Para el análisis citológico, se seguirán las recomendaciones ya descritas para el líquido cefalorraquídeo.

3.5 Estabilidad de la muestra: condiciones de conservación

De forma similar al líquido cefalorraquídeo, el análisis de los líquidos serosos debe realizarse a la mayor brevedad desde su recepción en el laboratorio, en especial el análisis citológico, que no debe demorarse más de una hora desde la recolección del líquido (1), aunque algunos estudios han demos-

trado tiempos más prolongados para que se produzcan alteraciones de la morfología de las células (32). La literatura confirma la influencia de la temperatura y el tiempo de almacenamiento sobre las magnitudes habitualmente incluidas en el análisis de los líquidos serosos, por lo que, para aquellos casos en los que se produzca la demora de dicho análisis, cada laboratorio elaborará los procedimientos necesarios para garantizar la estabilidad de los especímenes (32-35). En la **Tabla 2** se recoge la estabilidad de las magnitudes bioquímicas en líquido pleural.

Tabla 2. Estabilidad de las magnitudes en líquido pleural.

Magnitud	Tiempo y temperatura
Proteínas totales	7 días (a temperatura ambiente [21 °C] o refrigerado [4 °C])
Albúmina	7 días (a temperatura ambiente [21 °C] o refrigerado [4 °C])
Triglicéridos	4 días (a temperatura ambiente [21 °C])
Colesterol	4 días (a temperatura ambiente [21 °C])
Glucosa	4 días (refrigerado [4 °C] o congelado a –20 °C)
LDH	4 días a temperatura ambiente [21 °C] 2 días refrigerado [4 °C]
Recuento celular	2 horas En el análisis citológico, las alteraciones de la morfología inicial ocurren a los 2 días a temperatura ambiente y a los 4 días en muestras refrigeradas
ADA	28 días (a 4 °C o congelada a –20 °C)

Abreviaturas: LDH: lactato-deshidrogenasa; ADA: adenosina-desaminasa.
Adaptado de Nandakumar y colaboradores (31), Antonangelo y colaboradores (32) y Antonangelo y colaboradores (33).

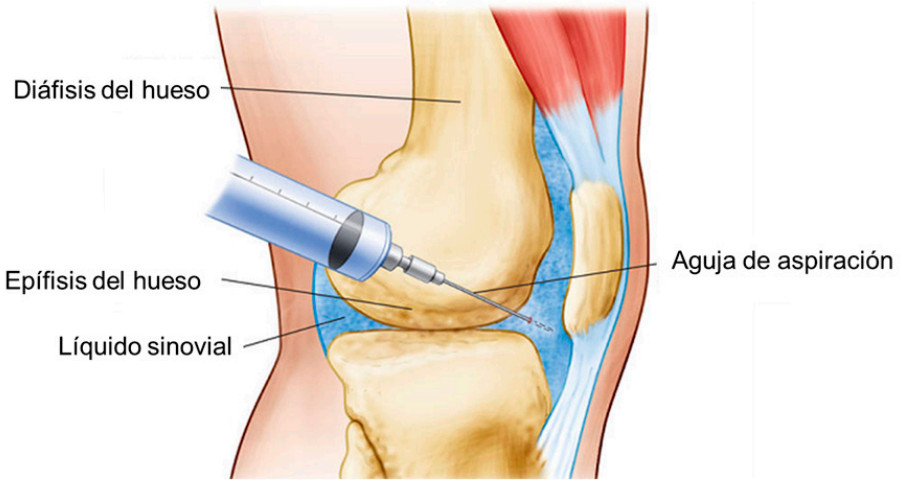
4 Líquido sinovial

4.1 Obtención del espécimen. Procedimiento

El líquido sinovial se obtiene mediante artrocentesis, procedimiento que consiste en la aspiración con jeringa, preferentemente heparinizada para prevenir la coagulación, en condiciones de asepsia, del fluido contenido en el interior de la articulación **(Figura 6)**. El volumen de líquido presente varía en función de la articulación y la magnitud del aumento del líquido en esta.

Así, en condiciones normales el volumen es de aproximadamente 3,5 mL, pudiendo aumentar hasta 25 mL en condiciones inflamatorias.

Figura 6. Artrocentesis.



Adaptado de https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/joint+tap.

4.2 Contenedores y condiciones de transporte al laboratorio

El líquido obtenido debe ser trasvasado a los contenedores adecuados para su envío al laboratorio debidamente identificados. En la revisión de la literatura se han encontrado diferencias respecto al tipo de tubos a utilizar para el líquido sinovial, especialmente en lo referente al tubo conteniendo el espécimen para el análisis de cristales **(Tabla 3)**.

4.3 Tratamiento de la muestra antes de su procesamiento analítico

El líquido sinovial presenta una elevada viscosidad por la polimerización del ácido hialurónico y es esencial para la lubricación adecuada de las articulaciones. Por ello, en muestras muy viscosas se recomienda el pretratamiento con hialuronidasa (1, 2), debidamente conservada de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Aunque algunas guías recomiendan el empleo de soluciones de hialuronidasa (1), una forma sencilla de disminuir la viscosidad es añadir una punta de espátula de hialuronidasa liofilizada, mezclando e incubando a 37 °C durante 15 minutos (2). Tras este pretra-

Tabla 3. Contenedores y condiciones de transporte para el envío de líquido sinovial al laboratorio.

Referencia (1)	Referencia (2)	Referencia (3)
(a) Tubo sin anticoagulante o aditivo para análisis bioquímico. Esta muestra, tras una inspección visual para descartar la presencia de coágulos, debe ser centrifugada de inmediato (1000-3000 rpm * 10 minutos) para separarla del contenido celular. (b) Tubo con EDTA como anticoagulante para evaluación de la viscosidad, análisis citológico y análisis de cristales. No se hace referencia al tubo para el estudio microbiológico. Se recomienda un volumen de 3-5 mL por tubo. Orden de extracción: 1. Tubo para análisis bioquímico → 2. Tubo para análisis citológico e identificación de cristales → 3. Tubo para estudio microbiológico. En tubos que contengan anticoagulante serán mezclados suavemente para garantizar la mezcla con el espécimen. Se desaconseja el uso de tubos que contengan oxalato, heparina de litio o EDTA liofilizado, porque pueden generar formaciones que asemejen estructura de cristales, que pueden ser confundidas con cristales de urato monosódico u oxalato cálcico Se desaconseja el envío de jeringas de extracción al laboratorio, práctica que supone un riesgo biológico. Sin embargo, dado el tipo de muestra, no debe rechazarse este espécimen en base exclusivamente a un contenedor inadecuado o el incumplimiento de los tiempos de envío al laboratorio. Tampoco una muestra de líquido sinovial debe ser rechazada por volumen bajo (< 1 mL), dado que este puede ser útil para al menos la realización del análisis de cristales y citológico.	(a). Tubo estéril para examen microbiológico. (b). Tubo sin aditivo para cristales. (c). Tubo heparinizado o con EDTA para análisis citológico. (d). Para el análisis bioquímico puede utilizarse el tubo b o c. Esta muestra debe ser centrifugada de inmediato para separarla del contenido celular.	Tubo 1 para análisis bioquímico: 4-5 mL en un tubo sin anticoagulante. Tras centrifugación el líquido sobrenadante se usará para la medida de las magnitudes bioquímicas. Tubo 2 para análisis citológico e identificación de cristales: 4-5 mL en un tubo anticoagulado con heparina sódica o EDTA. Tubo 3 para estudio microbiológico: 4-5 mL en un tubo estéril heparinizado. Se desaconseja el uso del tubo neumático para el transporte de este tipo de espécimen.
La muestra obtenida debe ser transportada al laboratorio a la mayor brevedad posible tras la recogida (< 1 hora), para evitar la degeneración celular y alteración de la composición bioquímica. Las muestras refrigeradas no pueden ser utilizadas para el análisis de cristales, dado que estas condiciones causan la precipitación in vitro de los cristales. El análisis bioquímico y microscópico de este espécimen debe realizarse en un período < 2 horas desde la recepción de la muestra en el laboratorio.	Si existe demora en el envío de la muestra al laboratorio, esta debe conservarse entre 2 y 8 °C o utilizar tubos con EDTA fluoruro para su conservación. El recipiente para el estudio microbiológico se mantendrá a temperatura ambiente.	
Se recomienda la extracción simultánea de un tubo de sangre para obtención de suero/plasma y medir las magnitudes bioquímicas, especialmente glucosa, para la interpretación adecuada de la concentración de esta magnitud en líquido sinovial.		

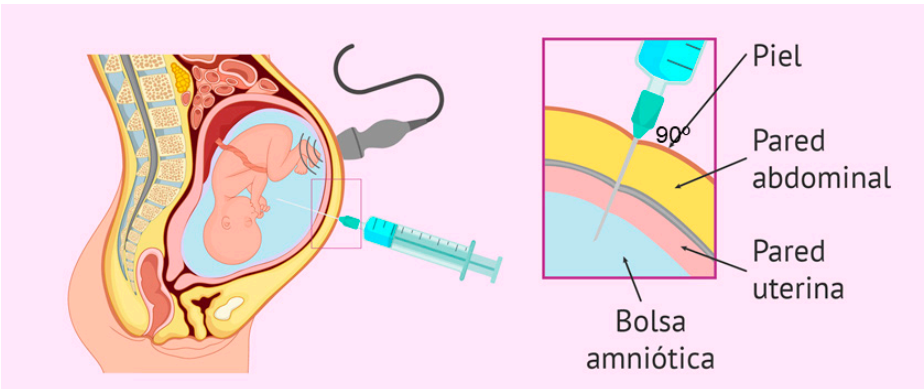
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

tamiento, se deberá centrifugar la muestra, usándose el sobrenadante para el estudio bioquímico y el sedimento para el análisis de cristales. Para el recuento celular automatizado del líquido sinovial, también es recomendable el tratamiento previo con hialuronidasa (36, 37).

5 Líquido amniótico

El procedimiento para la obtención del líquido amniótico, o amniocentesis, consiste en la introducción de una aguja espinal a través de la pared abdominal, la pared uterina y la cavidad amniótica bajo guía ecográfica continua, de forma que se pueda aspirar una muestra del líquido amniótico que envuelve el feto (38) **(Figura 7)**.

Figura 7. Amniocentesis.



Adaptado de
https://www.reproduccionasistida.org/amniocentesis/procedimiento-de-amniocentesis/

La amniocentesis es un procedimiento seguro, sobre todo cuando se realiza a partir de la semana 14 de gestación. Este espécimen suele recolectarse entre las semanas 15 y 20 de gestación con fines de diagnóstico prenatal y entre las semanas 32 y 39 cuando el objetivo es la evaluación de la madurez fetal.
Habitualmente, se recolectan como máximo 30 mL de líquido en jeringas estériles, recomendándose descartar los primeros 2-3 mL, especialmente para evitar la contaminación con sangre materna. Para su envío al laboratorio,

que se realizará a la mayor brevedad y a temperatura ambiente, se deposita en un contenedor estéril con tapón de rosca. Es importante subrayar que cuando se requiera la medición de bilirrubina en líquido amniótico para el diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido, el tubo de recolección debe protegerse de la luz usando tubos ámbar o recubriéndolo con un material que garantice dicha protección (39).

5.1 Manipulación y procesamiento del espécimen

La manipulación y el procesamiento del líquido amniótico depende de las pruebas o magnitudes solicitadas.
Para el estudio bioquímico del líquido amniótico, este debe ser centrifugado inmediatamente para separar los componentes celulares y tisulares que pudieran distorsionar el análisis por el metabolismo celular. Algunos autores recomiendan para dicha separación la filtración cuando se soliciten pruebas de madurez pulmonar fetal, para prevenir la pérdida de los fosfolípidos.
En el caso de líquidos para pruebas de evaluación de la madurez fetal deben colocarse en hielo para su entrega al laboratorio y ser evaluadas dentro de un período máximo de 72 horas, durante el cual se recomienda mantener en condiciones congelación. Se desaconseja someter al líquido a ciclos de congelación y descongelación. Para estudios citogenéticos las muestras se mantendrán a temperatura ambiente o a 37 °C antes del análisis, lo que prolonga la vida de las células necesarias para la realización de este tipo de prueba (39).

6 Condiciones preanalíticas de los especímenes para el análisis microbiológico

De forma similar al análisis bioquímico y citológico, la obtención de resultados fiables y clínicamente significativos en el estudio microbiológico requiere que todas las muestras microbiológicas remitidas al laboratorio sean correctamente seleccionadas, recogidas y transportadas, ya que esto permite optimizar su análisis e interpretación. La interpretación de los resultados microbiológicos depende, en gran medida, de la calidad de las muestras recibidas para su estudio (40, 41).
El análisis microbiológico de cualquier espécimen se basa en la capacidad de crecimiento de los microorganismos, por lo que las condiciones de re-

cogida y transporte han de asegurar en todo momento su viabilidad. En la Tabla 4 se describe el tipo de contenedor, volumen y procedimiento de obtención de los especímenes objeto de estudio en esta monografía. De forma general, las muestras recogidas para estudios microbiológicos deben enviarse con la mayor brevedad posible laboratorio. En la Tabla 5 se detallan los contenedores aconsejados para la recogida de los especímenes objeto de estudio en esta monografía según el tipo de estudio solicitado, así como las condiciones de tiempo la temperatura más adecuados para su transporte y conservación hasta su procesamiento.

Tabla 4. Consideraciones sobre la toma de las muestras.

Espécimen	Contenedor	Volumen	Procedimiento	Comentarios
Líquidos estériles (sinovial, amniótico y de diálisis peritoneal)	Contenedor estéril Medio de transporte para anaerobios Jeringa estéril Frasco hemocultivos	1-5 mL aerobios y anaerobios 10 mL hongos 10 mL micobacterias	Punción percutánea	Enviar un pequeño volumen en frasco estéril para tinción de Gram
Líquido cefalorraquídeo	Contenedor estéril	El que se pueda obtener 1 mL para cultivo de bacterias, serología y biología molecular 2 mL para hongos, micobacterias, virus y parásitos	Punción lumbar y derivaciones	Se utilizará el tubo con mayor turbidez o el extraído en segundo lugar
Líquido pleural[1]	Contenedor estéril Medio de transporte para anaerobios Frascos hemocultivos	El que se pueda obtener	Toracocentesis	

[1] No se hace mención específica al líquido ascítico y pericárdico. Dado su similaridad con el líquido pleural, se recomienda utilizar las recomendaciones de este para su recolección mediante paracentesis y pericardiocentesis, respectivamente.

Adaptado de García-Lechuz Moya y colaboradores (40).

Tabla 5. Condiciones de conservación.

Espécimen	Tipo de estudio	Contenedor	Condiciones de transporte	Condiciones de conservación
			Tiempo y temperatura	
Líquido cefalorraquídeo	Bacterias	Frasco estéril	≤ 15 minutos, temperatura ambiente	≤ 24 horas, 35 °C
	Micobacterias		≤ 2 horas, temperatura ambiente	≤ 24 horas, 2-8 °C
	Hongos		≤ 2 horas, temperatura ambiente	≤ 24 horas, 35 °C
	Virus		≤ 15 minutos, temperatura ambiente o 2-8 °C	≤ 24 horas, 2-8 °C
	Serología		≤ 2 horas, temperatura ambiente	≤ 24 horas, 2-8 °C
	Parásitos		≤ 15 minutos, temperatura ambiente	
	Detección ácidos nucleicos		≤ 2 horas, temperatura ambiente	≤ 24 horas, 2-8 °C
Otros líquidos[1]	Bacterias	Frasco estéril, tubo con medio anaerobios, frascos de hemocultivo,jeringa sin aire	≤ 15 minutos, temperatura ambiente	≤24 h, 2-8 °C muestra en frasco de hemocultivos temperatura ambiente
	Hongos	Frasco estéril	≤ 2 horas, temperatura ambiente	≤ 24 horas, temperatura ambiente
	Micobacterias	Frasco estéril	≤ 2 horas, temperatura ambiente	≤ 24 horas, 2-8 °C
	Virus	Frasco estéril, tubo con medio de transporte para virus	≤ 15 minutos, temperatura ambiente o 2-8 °C	≤ 24 horas, 2-8 °C
	Parásitos	Frasco estéril	≤ 15 minutos, temperatura ambiente	≤ 24 horas, temperatura ambiente
	Detección ácidos nucleicos	Frasco estéril	≤ 2 horas, temperatura ambiente	≤ 24 horas, 2-8 °C

[1] Incluye líquidos serosos, sinovial y amniótico.

Adaptado de García-Lechuz Moya y colaboradores (40).

Referencias

1 Milevoj Kopcinovic L, Culej J, Jokic A, Bozovic M, Kocijan I. Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I - Serous fluids. Biochem Med (Zagreb) 2020; 30:010502.

2 Noguera Bennaser A, Galán Ortega A, Guillén Campuzano E, Hortas Nieto ML, Marín Soria JL, Padrós Soler G. Recomendaciones para el estudio de líquidos biológicos serosos en el laboratorio de urgencias. Química Clínica 2004; 23:141-45.

3 Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis of body fluids in clinical chemistry; Approved guideline. CLSI document C49-A, Wayne, Pennsylvania, USA, 2007.

4 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Body fluid analysis for cellular composition: Approved guideline. CLSI document H56-A. CLSI, Wayne, USA, 2006.

5 Owen WE, Thatcher ML, Crabtree KJ, Greer RW, Strathmann FG, Straseski JA, et al. Body fluid matrix evaluation on a Roche cobas 8000 system. Clin Biochem 2015; 48:911-4.

6 Block DR, Ouverson LJ, Wittwer CA, Saenger AK, Baumann NA. An approach to analytical validation and testing of body fluid assays for the automated clinical laboratory. Clin Biochem 2018; 58:44-52.

7 Lippi G, Plebani M. Opportunities and drawbacks of nonstandard body fluid analysis. Clin Chem Lab Med 2017; 55:907-9.

8 Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA V. Lumbar Puncture. N Engl J Med 2006; 355:e12.

9 Merino A, Marín JL. Citología y bioquímica de los líquidos biológicos. Ed Cont Lab Clín 2017; 28:112-35.

10 Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit 2017; 8:111-26.

11 Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. Eur J Neurol 2006; 13:913-922.

12 Guillén E, Buño A, Díaz R, Galán A, Guevara P, Malumbres S, et al. Recomendaciones para el estudio del líquido cefalorraquídeo. Documentos de la SEQC. 2010:12-6. Disponible en: http://www.seqc.

es/download/doc/64/2832/951224035/397686/cms/magnitudes-biologicas-que-tiene-interes-medir-de-modo-urgente-1999.pdf/.
13 Scientific Committee of The Association of the Clinical Biochemists in Ireland (ACBI). The Biochemistry of Body Fluids. 2009. Disponible en: https://acbi.ie/get-pdf-greports/1602839769-Guidelines-of-Body-Fluids.pdf.
14 Valcárcel Piedra G, Guillén Campuzano E, Altimira Queral L, Galán Ortega A, Hernando Holgado A, Navarro Segarra X, et al. Identificación de líquidos biológicos de origen desconocido. Rev Lab Clin 2018; 11:209-16.
15 Broz P, Rajdl D, Racek J, Zenkova J, Petrikova V. Influence of pneumatic tube system transport on routinely assessed and spectrophotometric cerebrospinal fluid parameters. Clin Chem Lab Med 2017; 55:47-52.
16 Karcher D, McPherson R. Cerebrospinal, synovial, serous body fluids, and alternative specimens. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th Edition; 2021.
17 Mlinarić A, Vogrinc Ž, Drenšek Z. Effect of sample processing and time delay on cell count and chemistry tests in cerebrospinal fluid collected from drainage systems. Biochem Med (Zagreb) 2018; 28:030705.
18 Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. Neurology 2009; 73:1914-22.
19 Domingues R, Brunale F, Bruniera G, Senne C. Assessment of cytological and biochemical parameters stability in cerebrospinal fluid. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial 2019; 55:258-66.
20 Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2018; 14:535-62.
21 Gella A, Lladó A, Molinuevo JL. Estandarización de aspectos preanalíticos para el estudio de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo. Rev Lab Clin. 2016; 9:184-8.
22 Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk P, Molinuevo JL, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. Alzheimer's Dement 2012; 8:65-73.
23 Del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH, et al. Recommendations to standardize preanalytical

confounding factors in Alzheimers and Parkinsons disease cerebrospinal fluid biomarkers: An update. Biomark Med 2012; 6:419-30.
24 Thomsen TW, DeLaPena J, Setnik GS. Videos in clinical medicine. Thoracentesis. N Engl J Med 2006; 12;355:e16.
25 Jenkinson F, Murphy MJ. Biochemical analysis of pleural and ascitic fluid: effect of sample timing on interpretation of results. Ann Clin Biochem 2007; 44:471-3.
26 Thomsen TW, Shaffer RW, White B, Setnik GS. Videos in clinical medicine. Paracentesis. N Engl J Med 2006; 355:e21.
27 Luis SA, Kane GC, Luis CR, Oh JK, Sinak LJ. Overview of Optimal Techniques for Pericardiocentesis in Contemporary Practice. Curr Cardiol Rep 2020; 22:60.
28 Buoro S, Tombetti E, Ceriotti F, Simon C, Cugola D, Seghezzi M, et al. What is the normal composition of pericardial fluid? Heart 2021; 107:1584-90.
29 Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. Arch Bronconeumol 2014; 50:235-49.

30 Rodríguez Fraga O, Navarro Segarra X, Galán Ortega A, Rodríguez Cantalejo F, Gómez Rioja Rubén, Altimira Queral L, et al. Recomendaciones preanalíticas para la medición del equilibrio ácido-base y los gases en sangre. Recomendación (2018). Rev Lab Clin 2019; 12:66-74.
31 Nandakumar V, Dolan CT, Baumann NA, Block DR. Effect of pH on the Quantification of Common Chemistry Analytes in Body Fluid Specimens Using the Roche cobas Analyzer for Clinical Diagnostic Testing. Am J Clin Pathol 2021; 156(5):722-7.
32 Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, Corá AP, Teixeira LR, Genofre EH, et al. Effect of temperature and storage time on cellular analysis of fresh pleural fluid samples. Cytopathology 2012; 23:103-7.
33 Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, Carnevale GG, Corá AP, Teixeira LR, et al. Pleural fluid: Are temperature and storage time critical preanalytical error factors in biochemical analyses? Clin Chim Acta 2010; 411:1275-8.
34 Antonangelo L, Vargas FS, Almeida LP, Acencio MM, Gomes FD, Sales RK, et al. Influence of storage time and temperature on pleural fluid adenosine deaminase determination. Respirology 2006; 11:488-92.

35 Milevoj Kopcinovic L, Brcic M, Vrtaric A, Unic A, Bozovic M, Nikolac Gabaj N, et al. Long-term stability of clinically relevant chemistry analytes in pleural and peritoneal fluid. Biochem Med (Zagreb) 2020 Jun 15; 30(2):020701.
36 Froom P, Diab A, Barak M. Automated evaluation of synovial and ascitic fluids with the Advia 2120 hematology analyzer. Am J Clin Pathol 2013; 140:828-30.
37 Buoro S, Seghezzi M, Manenti B, Mecca T, Candiago E, Vidali M, et al. Reliability of automated synovial fluid cell counting with Mindray BC-6800 body fluid mode. Int J Lab Hematol 2017; 39:337-46.
38 Parra-Saavedra M, Cruz-Lemini M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. Amniocentesis: A practice guideline. Diagnóstico Prenatal 2014; 25:20-7.
39 Capítulo 14. Líquido amniótico. En Strasinger S, Di Lorenzo S. Análisis de orina y de los líquidos corporales, 5ª ed. Buenos Aires: Medicina Panamericana; 2008.
40 García-Lechuz Moya JM, González López JJ, Orta Mira N, Sánchez Romero MI. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. 2017. 1b. Sánchez Romero MI (coordinadora). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.
41 Sánchez-Romero MI, García-Lechuz Moya JM, González López JJ, Orta Mira N. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de Microbiología. Enferm Infecc Microbiol Clin 2019; 37:127-34.