



40
Zey

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

FALLA DE ORIGEN

Establecimiento de Valores de Referencia para la
Formula Roja y Leucocitos en Población sin
Patología Crónica que acude a la U.M.F. No. 75

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
María Nedele López Suárez

Asesores: Q.B.P. Joel Saucedo Constantino
M. en C. Sergio Alva Estrada

U N A M
FES
ZARAGOZA



LO HUMANO ES
DE NUESTRA REFLEXIÓN

México, D. F.

Septiembre 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

**Gracias A Dios Por Haberme
Concedido La Dicha De Culminar
Mis Estudios Profesionales.**

**A Mis Padres Enrique Y Juanita
Por Su Gran Apoyo Y Amor.**

**A Mi Esposo Edmundo Por Su
Gran Apoyo Y Confianza.**

**A Mis Hijos Edmundo, Nedelé Y
Lizet**

**A Mis Hermanos: Enrique,
Samanta, Tlatoani Y Malinali.**

**A Mis Amigos: María Luisa ,
Leticia, Carmen , Juan y Tere Por
Su Gran Apoyo.**

**A Mis Maestros: M. en C. Sergio
Alva Estrada
Q.B.P Joel Saucedo Constantino.**

**A Todos Mis Compañeros De
Trabajo De La U.M.F No 75 Por
Su Gran Apoyo.**

INDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Fundamento.....	3
1.2 Planteamiento del problema.....	5
1.3 Objetivos.....	6
1.4 Hipótesis.....	7
2 ANTECEDENTES	
2.1 Conceptos de la IFCC.....	8
2.2 Determinación de Valores de Referencia.....	10
2.3 Selección de individuos para establecer Valores de Referencia.....	12
2.4 Preparación del individuo para establecer Valores de Referencia	17
2.5 Control de la Variedad Analítica en la Determinación, Transferencia y Aplicación de los Valores de Referencia.....	27
2.6 Tratamiento Estadístico de Valores de Referencia.....	31
2.7 Hematopoyesis.....	35
2.8 Eritropoyesis.....	37
2.9 Hemoglobina.....	40
2.10 Transtornos Eritrocitarios y Leucocitarios.....	43

3 DISEÑO EXPERIMENTAL

3.1 Población.....	45
3.2 Tipo de Investigación.....	45
3.3 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	46
3.4 Variables.....	47
3.5 Diagrama de Flujo.....	48
3.6 Metodología.....	49
3.7 Material, Equipo y Reactivos.....	50
3.8 Técnicas.....	53
3.9 Análisis Estadístico.....	60

4 RESULTADOS.....62

4.1.Promedio de Concentraciones y análisis de Varianza para Hb, HTO,CMHG, LEUCOCITOS.....	63
4.2 Tablas de Bondad de Ajuste e Histogramas.....	67

5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....83**6 CONCLUSIONES**

6.1 Sexo Femenino.....	85
6.2 Sexo Masculino.....	86

7 APENDICE

7.1 Preparación de Disoluciones.....87
7.2 Tabla de Abreviaturas.....88

8 BIBLIOGRAFIA.....89

1. INTRODUCCION

Los componentes del organismo humano están sujetos a variaciones causadas principalmente por procesos fisiológicos, diferencias genéticas, factores ambientales y por procesos patológicos. Estas fuentes de variación intraindividuales é interindividuales, además de las variaciones metodológicas, pueden influir en menor o mayor grado en los Valores de Referencia de cada metabolito por analizar y para que los mismos sean útiles es conveniente disminuir las fuentes de variación controlables.^{1,2}

La utilidad que pueden tener los exámenes de laboratorio clínico, depende de su confiabilidad y que se disponga de Valores de Referencia adecuados. Un resultado del laboratorio clínico obtenido bajo las más estrictas normas de control de calidad, tiene gran valor si se compara con Valores de Referencia de una población semejante a la de los pacientes, establecido bajo las mismas normas de control de calidad.¹

El establecimiento de los Valores de Referencia en México se ha desarrollado lentamente; los criterios para establecerlos no han sido bien definidos y con frecuencia se utilizan valores de otras naciones. Resulta urgente que nuestro país, y más aun que en cada población de nuestro país, se establezcan Valores de Referencia, bajo criterios uniformes y definidos.

En algunos casos, existen evidencias que denotan cambios en la concentración de los parámetros a medir ya que no todos los individuos se conducen de la misma manera y que pueden ser ejemplificados en condiciones tales como:

La población que acude a la U.M.F No. 75 no cuenta con los suficientes recursos económicos para mantener una buena alimentación basada en leche, carne, huevo, verduras, frutas etc. sabiendo que si mantenemos esta alimentación los parámetros se mantendrán "normales"

Ahora bien si analizamos el aspecto cultural y ambiental, en el primer caso encontramos que, esta caracterizada por la televisión considerando a este medio enajenante que favorece el alto cosumismo, generando desorden mental y somático. El alcoholismo, tabaquismo y drogadicción, son factores de riesgo que alteran la salud. En el segundo caso, sabemos que en ciudad.

Nezahualcoyotl se encuentran en primer lugar las infecciones respiratorias y en un segundo lugar las gastrointestinales ya que el alto índice de contaminación prevalece en la región, debido a la cercanía de fuentes contaminantes como son: aeropuerto, tiraderos de basura a cielo abierto, tolvaneras, altos índices de smog, rastros canales de desagüe, etc. Todos estos factores pueden en un momento dado influir en las concentraciones de Hemoglobina, Hematocrito, CMHG y cuenta de leucocitos de tal manera que se vean alteradas ya sea tendiendo a aumentar como en el caso del plomo o a disminuir en caso de parasitosis.²

Por todas estas razones en el presente trabajo se establecen los Valores de Referencia para Hemoglobina, Hematocrito, CMHG y leucocitos, en la población de la U.M.F No. 75 verificando si existen las posibles diferencias con otras poblaciones similares, razas, costumbres y condiciones genéticas, de acuerdo a la bibliografía ya establecida.

1.1 FUNDAMENTO

En un principio, los resultados de los análisis de laboratorio fueron interpretados por comparación con valores "normales" tradicionales, inadecuadamente definidos para la población a la que se aplican. Sin embargo, el aumento de los conocimientos acerca de los cambios biológicos en un proceso fisiológico y patológico exige una interpretación con más exactitud y precisión.

Además, un enfoque racional para proporcionar bases sólidas para la interpretación de los valores observados, reclama una teoría que describa los principios y procedimientos para la selección de la población de referencia y definiciones de los valores de referencia.

Como se sabe, la determinación de la fórmula roja junto con los leucocitos son de vital importancia, para el diagnóstico y pronóstico de ciertas enfermedades hematológicas, como son: Anemias, Artritis reumatoide, Cardiopatía, Carditis reumática, Tuberculosis, Inflamaciones agudas, Policitemia, Oligohemia, Eritrocitosis, Endocarditis, Espondilitis anquilosante, Lupus eritematoso, Cáncer, Fiebre reumática, Mieloma múltiple etc. así mismo si se realiza la estandarización de las mismas se logrará la unificación de criterios a nivel de una población específica y el diagnóstico oportuno de estos padecimientos.

Los constituyentes biológicos sanguíneos humanos como son hemoglobina, Hematocrito y CMHG, están sujetos a variaciones causadas por procesos fisiológicos, diferencias genéticas, enfermedades, factores ambientales, factores nutricionales, variabilidad analítica, toma de muestra y altitud. Una interpretación racional de los resultados de laboratorio exige el conocimiento de la variación de estos componentes en el individuo de estudio, o en uno o más conjuntos de individuos de referencia adecuadamente definidos. Por lo tanto una tarea importante para los hematólogos es dar a conocer los valores de referencia confiables para cada caso.³

En este proyecto se realiza la estandarización de valores de referencia para la fórmula roja (hemoglobina, Hematocrito, y CMHG), y cuenta de leucocitos de los derechohabientes de la Unidad de Medicina Familiar No 75, ya que estos valores como ya se mencionó se ven afectados por varios factores. Por lo tanto

es importante realizar sus propios valores de referencia, seleccionando la población en estudio.

No se debe olvidar que, para poder realizar este proyecto adecuadamente es necesario valerse de un buen control de calidad, ya que actualmente, no se puede prescindir de él, y para poder lograr dicho control es necesario llevar a cabo un programa básico de calidad interno donde se verifique precisión y exactitud; y un control externo (o evaluación), que es la evaluación de resultados analíticos de laboratorios de referencia independientes.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la U.M.F. No 75 en el area de hematología sus tecnicas se fundamentan en las propuestas por el manual de procedimientos del IMSS. Por lo tanto es importante que se realice la estandarización de sus propios valores de referencia, para que el laboratorio pueda tener sus propios métodos analíticos, logre establecer un control de calidad, y así dar un buen resultado clínico que sirva para esclarecer el diagnóstico presuntivo y oportuno al paciente que acude a esta unidad de atención primaria.

Los valores de referencia se han desarrollado lentamente ya que los criterios para establecerlos no han sido bien definidos, a pesar de las recomendaciones hechas por organismos internacionales como la Federación Internacional de Química Clínica, que en seis artículos proporciona lineamientos para el establecimiento de valores de referencia con criterios uniformes y detallados. En los cuales sugieren que cada país, cada población y cada unidad clínica u hospitalaria establezca sus valores de referencia. Ya que no sólo es importante las condiciones fisiológicas y patológicas de los pacientes, sino también las técnicas y los métodos empleados en cada laboratorio clínico.^{1,3}

Si se hace la comparación de valores de referencia de una población con otra o lo que es más grave de un país a otro es posible que se disminuya la capacidad de un diagnóstico temprano en las enfermedades. Por lo tanto es importante que se realice la comparación y establecimiento de Valores de Referencia de cada población.

1.3 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento de algunos parámetros sanguíneos de interés clínico al tomar en cuenta varios factores que pueden ser determinantes en estos parámetros como son (profesión, posición socioeconómica, condiciones de vida etc.). Todo esto para establecerlo en una población sin patología crónica que acude a la U.M.F No 75.

OBJETIVO PARTICULAR

Obtener y estandarizar los Valores de Referencia en las técnicas que se manejan en la sección de hematología en lo referente a la fórmula roja (hemoglobina, Hematocrito, concentración media glomerular), y leucocitos, para la población seleccionada sin patología crónica derechohabiente de la U.M.F No. 75.

1.4 HIPOTESIS

Los valores de la fórmula roja (Hemoglobina, Hemetocrito, CMHG) y leucocitos, en sangre total; dependen de factores fisiológicos, patológicos, biológicos, sociales, y ambientales, dentro de estos grupos podemos mencionar como ejemplo: edad, sexo, altitud, alimentación etc.. Por tal motivo es posible sugerir que los Valores de Referencia de los derecho habientes que acuden a la U.M.F No 75 puedan manifestar diferencia significativa en sus valores sanguíneos, a los establecidos o propuestos en otras poblaciones ya que las condiciones de vida pueden ser muy diferentes.

2. ANTECEDENTES

2.1 CONCEPTOS DE LA IFCC.

El panel de expertos en el tema de Valores de Referencia (EPTRV) fue creado en 1970 por el Comité en Estándares (Actualmente: Comité Científico) de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). Su labor consistió en desarrollar la nomenclatura y los procedimientos recomendados para la obtención de “Valores de Normales” y su tratamiento, así como la presentación de Valores observados en relación con los datos de referencia.

En 1977 se estableció por el Comité Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH) el correspondiente Comité Permanente en Valores de Referencia (SCRV). Este grupo decidió adoptar para Hematología, recomendaciones ya generadas por otras organizaciones científicas, cuando fuese oportuno.

En 1984 se reunió el Comité Internacional sobre la Estandarización en Hematología para establecer la teoría sobre valores de referencia y conceptos de los mismos .

Los siguientes términos permiten una descripción uniforme, así como la discusión del tema:

Individuo de Referencia.- Es el individuo seleccionado para comparación usando un criterio definido.

Población de Referencia: Son todos los posibles individuos de observación.

Grupo muestra de Referencia.- Número adecuado de individuos observados tomados para representar la población de referencia.

Valor de Referencia.- Es el valor obtenido por la observación o medición de un tipo particular de magnitud, o de un individuo perteneciente al grupo muestra de referencia.

Distribución de Referencia.- Es la distribución Estadística de los Valores de Referencia.

Limite de Referencia.- Deducido de la distribución de referencia y es usado para propósitos descriptivos.

Intervalo de referencia.- Intervalo entre dos limites de referencia , incluyendo estos.

Valores Observados.- Valores de un tipo particular de magnitud, obtenidos por observación o medición y producidos para obtener una decisión médica, pueden compararse con los Valores de Referencia, limites de referencia o intervalos de referencia.

Salud.- La salud en una población de referencia o individuos de referencia presenta varios problemas, ya que ninguna definición es satisfactoria incluyendo la de la organización mundial de la salud: Es el completo bienestar físico, mental y social y no meramente la ausencia de enfermedad o dolencia.³

2.2 DETERMINACION DE VALORES DE REFERENCIA

Los Valores de Referencia de un individuo o un conjunto de individuos son significativos cuando los individuos y los métodos de producción son descritos adecuadamente. Por lo tanto, es esencial que los siguientes factores sean especificados cuando se establezcan y usen dichos valores:

1.- Criterios de inclusión y exclusión usados para definir la población de referencia.

2.- El criterio de partición usado para caracterizar sub-conjuntos de la población de referencia con respecto a edad, sexo, grupos étnicos, factores genéticos y socioeconómicos.

3.- Las condiciones fisiológicas y ambientales bajo las cuales fue estudiada la población de referencia y fueron obtenidos los especímenes del grupo muestra de referencia. Por ejemplo:

- Tiempo y fecha de la obtención del espécimen.
- Ingestión de fármacos y alimentos.
- Posición del paciente.
- Estado de reposo previo a la obtención de la muestra.
- Hábito de fumar.
- Grado de obesidad.
- Embarazo o etapa del ciclo menstrual.

4.- El procedimiento de obtención del espécimen incluyendo la preparación del individuo, sitio de obtención, manipulación y almacenamiento del espécimen.

5.- El método analítico usado, incluyendo detalles de su límite de detección, especificidad, precisión y exactitud con especial énfasis de las variaciones a largo plazo si la población o los individuos son estudiados a través de un periodo de tiempo largo.

6.- Método estadístico utilizado para la estimación de los límites de referencia.

2.3 SELECCION DE INDIVIDUOS PARA ESTABLECER VALORES DE REFERENCIA.

Las condiciones bajo las cuales se obtienen los Valores de Referencia deben estar completamente descritas y estandarizadas, de acuerdo al uso pretendido.

Esta debe incluir:

- Las características de los individuos de referencia y del grupo muestra, tales como edad, sexo, masa corporal, factores genéticos, étnicos y socioeconómicos.⁴
- Las condiciones fisiológicas y ambientales de los individuos de referencia y el momento de recolección del espécimen.
- El procedimiento para la obtención y tratamiento de las muestras.
- Los métodos analíticos y el procedimiento de control de calidad.

La selección de individuos para la obtención de Valores de Referencia ha sido enfocada desde muchos ángulos, de acuerdo con las diferentes fisiológicas, necesidades y recursos disponibles.

Utilizando dos tipos de selección:

- La selección a *posteriori* (retrospectiva) de individuos de una gran muestra de población obtenida al azar o no al azar , seguida por el agrupamiento y exclusión de acuerdo a las características del grupo muestra de referencia.
- La selección a *priori* (prospectiva) de una población general usando criterios de exclusión y partición establecidos, determinados por estudios previos sobre la misma población u obtenidos de la literatura.

Una selección a *posteriori*, idealmente de grandes grupos de muestra al azar, es ideal para el estudio de los criterios de exclusión y partición; tales grupos muestra representan los elementos más importantes de la población en general.

Una selección *a priori* es mucho más conveniente, pero requiere conocer o fijar arbitrariamente los criterios de partición y exclusión. En la medida que haya más datos disponibles a partir de la literatura, este tipo de selección resultará más representativa.

Para ambos tipos de selección, el tamaño de los grupos muestra se determina en base a la naturaleza de criterio de exclusión y el número de criterios de partición a ser aplicados.⁴

ESTADOS FISIOPATOLOGICOS

Muchos factores intervienen en la variabilidad biológica y pueden causar la exclusión o la partición de los individuos de observación. Además, el uso que se haga de los valores de referencia determinan el criterio de exclusión a ser aplicado. Así es que dependiendo del uso pretendido para dichos valores y del tipo de magnitud medida, deben aplicarse algunos o todos de los siguientes criterios de exclusión. De lo contrario los valores determinados pueden mostrar dispersión aumentada.

Para propósitos específicos el criterio descrito a continuación puede considerarse como un criterio de partición para obtener valores de referencia de grupos muestra bien identificados, tales como bebedores, fumadores, mujeres que toman anticonceptivos orales, mujeres embarazadas, individuos con sobrepeso.

Estados fisiopatológicos. Los individuos que padecen enfermedades sistémicas y/o desórdenes fisiopatológicos tales como falla renal, enfermedad cardiaca congestiva, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades hepáticas, síndromes de mala absorción y anemias nutricionales deben excluirse mediante exámenes clínicos, investigación del laboratorio y cuestionarios, en el momento de la entrevista y de la obtención de la muestra.

Ingestión de agentes activos farmacológicamente. Deben excluirse los individuos que reciban agentes para tratamiento de enfermedades, así como terapia de suplemento o sustitución, o abusos de fármacos. La lista de agentes también incluye anticonceptivos orales, alcohol y tabaco. Los bebedores también deben de ser excluidos ya que el alcoholismo induce a grandes

disturbios metabólicos. Además, en vista de los efectos variables de una moderada ingesta de alcohol en los individuos, se recomienda excluir también aquellos que hayan ingerido bebidas alcohólicas dentro de las 24 horas previas a la obtención de la sangre.⁴

Estados fisiológicos modificados. Los individuos deben ser excluidos si pertenecen a cualquiera de las categorías siguientes:

- Embarazo.
- Ejercicio o actividad física.
- Desordenes mentales y/o psicológicos, como estrés y depresión.
- La ingestión de alimentos previa a la obtención de la sangre puede modificar la concentración de componentes del suero.

Otros factores: obesidad, hipertensión y otros factores todavía no identificados pueden indicar que el individuo presenta riesgo para enfermedades determinadas.

PARTICION DE LOS GRUPOS MUESTRA DE REFERENCIA.

La necesidad de particionar los grupos de estudiados puede diferir con las cantidades medidas y con los usos pretendidos para los Valores de Referencia. Las subclasificaciones deben limitarse a los mismos, que exhiben diferencias significativas en ubicación o dispersión.

Edad y Sexo. La edad no debe necesariamente estar categorizada mediante intervalos iguales. Los rangos de edad deben elegirse teniendo en cuenta la variación de la cantidad medida con la edad; deben ser particularmente pequeños en períodos tales como pubertad y menopausia. La edad ósea, altura y masa corporal son mejores indicadores que la edad real para categorizar a los niños.⁴

Criterios genéticos, socioeconómicos y ambientales. Para algunas cantidades puede ser significativa la subclasificación de acuerdo a orígenes étnicos, ubicación geográfica, morfología o pigmentación de la piel.

Los marcadores genéticos, tales como los grupos sanguíneos (ABO) y los antígenos de histocompatibilidad (HLA), pueden ser más adecuados.

En algunos casos la adaptación de los individuos a su entorno ecológico, así como su *estatus* socioeconómico, puede ser el origen de grandes diferencias.

Los efectos de dietas a largo plazo también deben considerarse separadamente de aquellos a corto plazo.

Criterios biológicos.

La hemodinamia, perfusión renal y el balance hormonal son diferentes cuando el sujeto se encuentra parado o recostado. Siempre se debe separar los grupos muestra ya sean hospitalarios o ambulantes.

Para algunas cantidades puede ser necesario considerar factores cronobiológicos como criterios para partición.

Estados de referencia.

La noción de estado de referencia puede usarse para facilitar comparaciones de poblaciones y para estudiar la transferibilidad de los datos de los Valores de Referencia. Para tales comparaciones, la influencia de las variaciones biológicas deben ser mínimas. La mayoría de los constituyentes están sujetos a la menor variación biológica entre las edades de 20-30 años, luego que han sido excluidos otros factores de variación.

Para ser apto para el estado de referencia, los individuos deben tener entre 20 y 30 años de edad, masa corporal ideal, haber ayunado durante 10 horas, no tomar medicamentos, consumir menos de 45 g de alcohol por día, fumar menos de 12 cigarrillos por día y no tener enfermedad aparente.^{4,5}

La obtención de Valores de Referencia de cualquier población de individuos requiere la selección adecuada y a menudo la subclasificación . Esto solo puede hacerse mediante la cuidadosa descripción de las características de los individuos de referencia y mediante la aplicación de criterios claramente establecidos.

2.4 PREPARACION DEL INDIVIDUO Y OBTENCION DE ESPECIMENES PARA LA DETERMINACION DE VALORES DE REFERENCIA.

Un valor observado de cualquier magnitud biológica proporciona información significativa solamente cuando es comparado con valores de referencia del mismo tipo de magnitud. Las bases de comparación con otros valores del mismo tipo de magnitud obtenidos de la misma persona u obtenidos en individuos de estudio adecuados en donde todas las mediciones son susceptibles de ser realizadas con base de exactitud aceptable.

La estandarización de procedimientos pre-analíticos, pueden eliminar o minimizar desviaciones o variabilidad a partir de estos factores. Esto reduce el "ruido" biológico que, por otra parte, puede ocultar importantes "huellas" biológicas de enfermedad, riesgo o efecto de tratamiento.

Estos factores pueden tener origen biológico o pueden estar relacionados con los procedimientos para la obtención de la muestra, manipulación y tratamiento previo al análisis.⁵

FACTORES BIOLOGICOS.

Obviamente no es posible eliminar la influencia de los efectos de sexo, edad, raza y factores similares, los cuales pueden usarse como criterios de agrupamiento para permitir comparaciones relevantes.

FACTORES METABOLICOS

Entre los factores biológicos, son de gran importancia aquellos que modifican el metabolismo de los lípidos, aminoácidos y carbohidratos. Las comidas o el ayuno prolongado pueden tener influencia directa sobre la concentración de sustancias de muchos parámetros. Las sustancias farmacológicamente activas también pueden afectar la concentración de metabolitos, tanto directa como indirectamente a través de acción hormonal. La terapia de suplementación hormonal, tiene obviamente, un profundo efecto sobre el estado metabólico del

individuo de referencia. Lo mismo se aplica al uso de fármacos anticonceptivos. El estrés y el ejercicio físico, a través de la medición por catecolaminas y corticosteroides modifican en diferentes niveles el metabolismo intermedio de lípidos y carbohidratos.

En el sitio de la punción venosa pueden aparecer algunos cambios metabólicos localmente, si es que el torniquete se aplica mucho tiempo y el trabajo muscular de la mano es prolongado.⁵

FACTORES HEMODINAMICOS

Las concentraciones de muchas sustancias no difusibles, y de ligandos unidos a proteínas como: calcio, bilirrubina, ácidos grasos, pueden aumentar posteriormente a un cambio de posición ya sea vertical u horizontal, ejercicio reciente o por presión hidrostática local, como el torniquete. La hemoperfusión disminuida del riñón también modifica la secreción hormonal.

INDUCCION DE ENZIMAS

La ingestión de sustancias activas farmacológicamente, como el etanol, fármacos anticonvulsionantes entre otros, puede inducir la síntesis de enzimas hepáticas (γ -glutamyltransferasa) conduciendo a una concentración catalítica aumentada de estas enzimas en el suero.⁵

DAÑO CELULAR

El daño a los tejidos puede provocar el escape de los componentes celulares a la corriente sanguínea por ejemplo; ejercicio físico, masaje muscular, palpación de próstata). La punción venosa también puede causar daño celular como la fragilidad de los eritrocitos aumentada en personas de edad avanzada.

OTROS FACTORES

Las sustancias que generalmente están ausentes en el suero, o bien aparecen en concentración baja; pueden ser traídas de su compartimiento original a la corriente sanguínea como la fosfatasa alcalina intestinal después de una comida con grasa.

FACTORES METODOLOGICOS

Estos factores se relacionan con la obtención de la muestra, manipulación de la misma y análisis.

Obtención de la muestra. Durante la obtención de la muestra, las interferencias pueden ser introducidas por:

- Las técnicas de obtención de la sangre: torniquete, vacío, etc.
- Equipamiento: aguja, recipiente, etc.
- Aditivos: anticoagulante, promotor de separación, etc.
- Orden de llenado de tubos.

Las interferencias pueden ser el resultado de:

- Daño a la célula que conduce a la liberación de componentes intracelulares.
- Introducción de contaminantes (metales pesados).
- Inhibición de sustancias activas (inhibición de enzimas por EDTA).

MANIPULACION DE LAS MUESTRAS

Las condiciones de separación, almacenamiento y transporte de la muestra, pueden alterar muchas sustancias. El tratamiento de la muestra previo al análisis (coagulación, centrifugación, congelamiento, descongelamiento,

mezcla), también pueden ser un factor importante en la conservación de la misma.

FUENTES DE VARIABILIDAD Y ESTANDARIZACION

A menudo, la situación clínica es diferente de aquellas que prevalece cuando se producen valores de referencia . Por lo tanto el médico necesita información adicional para la interpretación de los resultados en relación con los valores de referencia establecidos, obtenidos bajo condiciones estandarizadas.

FACTOR ESPECIFICO

En ciertos tipos de magnitudes, el grado y la importancia de un factor de variabilidad puede hacer necesaria la producción de varios conjuntos de valores de referencia; para sujetos acostados y parados o para individuos ambulantes y hospitalizados.⁵

FACTORES MULTIPLES

Los Valores de Referencia pueden determinarse bajo condiciones bien definidas y la información cuantitativa con respecto al efecto de varios factores, como son; principios activos, ejercicio, posición, etc. Así mismo, deben interpretarse con respecto a condiciones pre-analíticas variables y a los métodos usados, así como a problemas inherentes, tales como interferencias. Sin embargo, son necesarios más estudios de tales efectos, especialmente con respecto a la amplitud y a la dirección de la conjunción de efectos de dos o más fuentes de variabilidad.

RECOMENDACIONES GENERALES

En la preparación de los individuos, y la obtención y posteriormente la manipulación de los especímenes en la producción los Valores de Referencia y en la de valores observados clínicamente deberían ser lo más similares posible.

Los Valores de Referencia presentados, deben describirse y ponerse a disposición del usuario. Un valor observado debe interpretarse tomando en consideración los efectos de cualquier desviación del procedimiento recomendado.

Cuando se toman muestras de pacientes en la rutina clínica, tales desviaciones siempre deben anotarse de modo que sus efectos puedan estudiarse sistemáticamente, así como tenerlos en cuenta en su interpretación.⁵

LISTA DE CONTROL

En la planificación y obtención de los valores de referencia a partir de individuos de referencia seleccionados apropiadamente, deben estandarizarse los siguientes factores.⁵

PREPARACION DEL INDIVIDUO.

Dieta previa:

- Tipo: del alimento habitual o dieta definida.
- Cantidad: puede ser habitual o restringida, aumentada o suplementaria.
- Duración: puede ser un día previo, hasta una semana.

Ayuno o no ayuno:

- Duración: puede ser horas, hasta una noche (o máximo 10 horas).
- Alcancé: solamente alimentos, tanto alimentos como bebidas, sólo alimentos y bebidas especificados.

Abstinencia de:

-Sustancias activas farmacológicamente, alcohol, bebidas que contengan cafeína, tabaco, etc.

-Duración: esta puede ser horas, días o semanas previas a la toma de muestra.

Régimen de fármacos :

-Tipo de fármaco.

-Vía de administración del fármaco.

-Cantidad y tiempo.

-Duración.

-Tiempo entre la última dosis y la obtención de la muestra.

Sincronización en relación a los ritmos biológicos:

-Duración, días.

-Sueño, duración y tiempo.

-Comidas, tiempo.

-Ciclo reproducido femenino.

Actividad física:

-A largo plazo: ya sea ejercicio físico o actividad relacionada al trabajo.

-Acorto plazo: por ejemplo, el caminar antes de obtener la muestra.

Período de descanso previo a la obtención de la muestra:

-Posición: ya sea sentado o acostado.

-Duración: minutos u horas.

Estrés:

-Estrés emocional.

-Desmayo durante la obtención de la muestra.

OBTENCION DE LA MUESTRA

Condiciones ambientales durante la obtención:

-Temperatura.

-Humedad relativa.

-Altura.

Tiempo:

-Momento del día.

-Relativo: esto es con respecto al sueño, a las comidas u otros factores exógenos.

-Estación del año.

Posición del cuerpo:

-General: parado, acostado, sentado.

-Posición relativa al sitio de obtención de la muestra.

Tipo de muestra:

- Sangre arterial.
- Sangre venosa.
- Sangre del lecho capilar (punción de piel).
- Otros tipos.

Sitio de obtención:

- Dependiendo del tipo de muestra.

Preparación del sitio de obtención:

- Desinfectantes.

Promoción del flujo:

- Calentamiento o fármacos locales.
- Torniquete.
- Trabajo muscular de la mano.

Equipamiento:

- Dispositivo de punción.
- Recipiente.
- Tubo de vacío o tubo sin vacío.
- Aditivos: como anticoagulantes, o conservador.

Técnica:

- Punción.
- Recolección: ya sea por succión o flujo libre.

Qué hacer en caso de fallar:

- Sitios de recolección alternativos.
- Duración del periodo de descanso entre los intentos.

MANEJO DE LA MUESTRA.

Transporte:

- Envase, conservadores.
- Temperatura.
- Duración.

Coagulación:

- Tiempo.
- Agente promotor.

Separación de suero o plasma y elementos particulados:

- Centrifugado.
- Temperatura.

Almacenamiento:

- Envase.
- Conservador, si lo hay.
- Temperatura
- Duración.

Preparación para el análisis:

- Descongelamiento.
- Mezclados.

2.5 CONTROL DE LA VARIEDAD ANALITICA EN LA DETERMINACION, TRANSFERENCIA Y APLICACION DE LOS VALORES DE REFERENCIA

Los valores observados deben compararse con los valores de referencia o con la distribución de referencia, límites de referencia y el intervalo de referencia derivado de los mismos.

Es importante establecer y mantener un conocimiento realista de la contribución que puede tener sobre la producción de los valores de referencia, la imprecisión y la inexactitud analítica. La variación biológica es un factor importante para tener en consideración cuando se determina la inexactitud y la imprecisión tolerables. De esta manera, debe realizarse esfuerzos para establecer el nivel de la imprecisión e inexactitud tolerables para los usos que se pretende de los valores de referencia.

El método incluyendo los reactivos y el equipo usado, debe ser descrito con suficiente detalle, tal que los analistas suficientemente entrenados lo procesen de la misma manera y obtengan resultados reproducibles.

El desarrollo de valores de referencia es una tarea costosa que lleva mucho tiempo. Como consecuencia, es esencial que los valores puedan tener aplicación en un período de tiempo largo.

En la producción de los valores de referencia, es deseable mantener la variación analítica de aproximadamente, la misma magnitud que la obtenida por análisis de rutina de buena calidad. Por lo tanto, no se recomienda que las mediciones para la determinación producción de éstos, sean hechos bajo condiciones de rutina realista sino estrictamente controladas, incluyendo la imprecisión día a día.⁶

La complejidad, el costo y el esfuerzo de establecer valores de referencia son, a menudo, comparados con el problema de obtener un número adecuado de especímenes para la producción de los mismos. Como consecuencia, a menudo es necesario transferir los valores de referencia de una institución a otra. En este caso, existe la necesidad de obtener resultados comparables para los

laboratorios involucrados. Esto se puede conseguir mediante la evaluación de la exactitud y precisión del método analítico en uso, a través de estudios interlaborables a largo plazo.

PROCEDIMIENTOS DE MONITOREO

Pautas en los procedimientos de Control de Calidad (CC).

Existen numerosos procedimientos de CC que pueden monitorear la exactitud y precisión de los análisis, y asegurar la transferibilidad de los datos. Es de suponer que los laboratorios que llevan a cabo este trabajo tienen materiales seguros y facilidades disponibles que, probablemente, están en uso de rutina. Sin embargo es esencial que se reúnan las condiciones siguientes :

El Material de Calibración.

Las bases del cálculo deben ser cuidadosamente definidas y desglosadas, como por ejemplo; absorbancia.

Especímenes de control convenientes deben estar disponibles comercialmente o ser preparados por el usuario. Los materiales de control deben de ser válidos, para asegurar un monitoreo correcto de la exactitud, precisión y confianza del método.^{6,7}

Recomendación para un esquema de laboratorio múltiple

Si participan varios laboratorios en la producción de Valores de Referencia, debe evaluarse primero la comparabilidad de los resultados de estos laboratorios. Si ésta no es adecuada, debe realizarse cambios apropiados en el sistema analítico. Siempre que estén involucrados varios laboratorios debe haber progresividad en la comparabilidad, mientras se producen Valores de Referencia.⁵

Antes de analizar los especímenes de los individuos de referencia, los laboratorios deben evaluar la comparabilidad de sus resultados analíticos

mediante el uso del mismo material de control. Cuando lo permita la estabilidad del componente, es conveniente también verificar la comparabilidad, mediante el intercambio de especímenes humanos nativos entre los laboratorios. Si los datos de estudio comparativo muestran que el resultado tiene un efecto no significativo sobre el tamaño del intervalo de referencia; entonces puede proponerse un estudio multilaboratorial.

Transferencia de los datos de valores de referencia

La diversidad de procedimientos analíticos ha complicado el establecimiento de valores de referencia transferibles. Por tanto, el empleo de los procedimientos de control de calidad mencionados antes, junto con la metodología documentada y bien aplicada, es un prerrequisito para la transferencia de datos de los valores de referencia de un laboratorio a otro; así también está involucrada la comparabilidad de las poblaciones.

Sin embargo, es importante darse cuenta que el entorno clínico es dinámico y que los valores de referencia y los datos asociados pueden no ser válidos o adecuados a lo largo de un período de tiempo. A efecto de prevenir que se vuelvan obsoletos los datos de los Valores de Referencia, es imperativo asegurarse de lo siguiente:

- Monitorear cambios en la exactitud y precisión del método.^{6,7}
- Verificar la relevancia de los datos de los valores de referencia en los individuos o grupos que están siendo evaluados.
- Almacenar los datos de los valores de referencia originales.
- Cuando sea necesario, actualizar la información de los valores de referencia.

Control de exactitud

Es esencial detectar cambios en la curva de calibración a través del tiempo y monitorear la especificidad del método analítico.

Esto requiere especímenes de control exactos, a los niveles de concentración normales y patológicos del tipo de magnitud para los cuales se realizan los Valores de Referencia. Estos especímenes de control, deben contener clases de matrices diferentes y también otros componentes que pudieran alterar el análisis. Si las diferentes concentraciones del componente "blanco" son obtenidas de la misma matriz o por el agregado de diferentes cantidades del diluyente a la misma cantidad del espécimen durante la reconstitución, la exactitud y la precisión no son adecuadamente monitoreadas.

Control de precisión

Para asegurarse de que la precisión requerida se mantiene y para detectar tendencias de error, se recomienda incluir un número adecuado de especímenes de control, en posiciones fijas o al azar en cada corrida analítica. El control de la precisión ideal debe emplearse a diferentes niveles de concentración. Si sólo se usa un control de precisión debe coincidir con el nivel de discriminación clínica.⁶

2.6 TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA.

Después de haber recolectado los Valores de Referencia adecuadamente por los métodos recomendados por la IFCC, se debe hacer la agrupación de estos datos de tal manera que se puedan trabajar adecuadamente para reducir la variación en subclases, de acuerdo a sexo, edad, etc. Por lo tanto entre menor sea la variación entre los mismos se obtendrán intervalos de referencia más angostos y más sensibles para el diagnóstico oportuno de enfermedades.

Las pruebas estadísticas son herramientas necesarias para lograr la obtención de Valores de Referencia, entre ellas se encuentra la "t" de Student, Análisis de varianza; utilizadas en el establecimiento de diferencias significativas en la localización o prueba de "F" de Fisher, Tés de Bartlett etc. que indican la necesidad de subagrupar el conjunto de valores entre posibles subclases.

Se debe examinar la distribución de Valores de Referencia recopilados, trazando gráficas con los valores en un histograma. Determinándose el sesgo, la curtosis, los valores marginales y la bi-modalidad, debido a que esto nos permite saber si existe la mezcla de individuos que pueden formar otros subgrupos. Entonces puede ser necesario evaluar nuevamente los criterios de inclusión y exclusión, usuales para definir la población de referencia. La inspección visual es también un resguardo seguro contra la aplicación errónea de métodos estadísticos, o la equívoca interpretación de sus conclusiones.

Un valor aberrante puede ser originado en una gran desviación del procedimiento prescrito para la obtención de Valores de Referencia, por lo tanto, es importante que sean eliminados. Algunos valores aberrantes pueden ser detectados como valores marginales, esto es, valores que se ubican inesperadamente lejos de la mayoría de los otros valores Referencia. La inspección visual de un histograma es un método confiable para la identificación de posibles errores marginales.⁹

El método paramétrico ($X \pm 2s$), se utiliza cuando la distribución es gaussiana, y el no paramétrico (se elimina 2.5 % de los resultados extremos) cuando no lo es. Otro método para decidir si la distribución es o no gaussiana es trazando una gráfica con los datos, denominada también prueba de bondad de ajuste, la cual se basa en las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula: No hay diferencias significativas ($p > 0.05$) entre la distribución de referencia y la distribución gaussiana.

Hipótesis alternativa: Las diferencias entre la distribución gaussiana y la observada son significativas ($p < 0.05$).

Si se rechaza la hipótesis nula, entonces la distribución de referencia es considerada no gaussiana y la estimación de los límites de referencia se realiza por el método no paramétrico, y si se rechaza la hipótesis alternativa, entonces se considera que la distribución es gaussiana y se utiliza el método paramétrico.

PRUEBAS DE BONDAD DE AJUSTE

Prueba de **Kolmogorov-Smirnov**. Es una prueba estadística simple de realizar, y es considerada como la analogía matemática del procedimiento gráfico, en otras palabras es una alternativa para probar que una muestra proviene de una distribución continua (Normal). Esta prueba se basa en la comparación entre la función de distribución acumulada de una distribución teórica, con la función acumulada de la muestra.^{9,10}

$$D_{\text{máx.}} = \text{máx}(D^+, D^-).$$

Prueba de ANDERSON-DARLING. Esta es aún más potente (es decir, tienen mayor probabilidad de rechazar la hipótesis de forma gaussiana cuando la hipótesis es falsa), pero la estimación de su estadístico A^2 necesita más cálculo que el necesario para $D_{máx}$.

El estadístico de prueba A^2 se calcula como sigue: ($i = 1, \dots, N$):

$$A^2 = -N \cdot [\sum_{i=1}^N (2i-1) \cdot [\ln(w_i) + \ln(1 - w_{N+1-i})]] / N$$

Coefficientes de Sesgo y Curtosis. Los coeficientes de sesgo g_s y curtosis g_k son medidas estadísticas de la simetría y de la agudeza de la distribución, respectivamente; para ésta ambos debe ser cero. Sus valores muestran el tipo de desviación respecto a una distribución gaussiana:⁹

$g_s < 0$: sesgo negativo (cola izquierda demasiado larga),

$g_s > 0$: sesgo positivo (cola derecha demasiado larga),

$g_k < 0$: Curtosis negativa (curva demasiado plana en la parte central y con colas cortas comparada con la gaussiana),

$g_k > 0$: Curtosis positiva (curva muy aguda en la parte central y con colas largas comparadas con la gaussiana).

TRANSFORMACION DE DATOS

Método Paramétrico.- Los fractiles calculados por este método son estimados directamente, teóricamente son más precisos con muestras pequeñas que aquellos obtenidos por métodos no paramétricos.

Métodos no Paramétricos.- Cuando la distribución de los valores de referencia no es gaussiana la transformación de estos valores por medio de funciones matemáticas puede generar una distribución de valores transformados cuya forma se aproxime a la gaussiana.

En los datos biológicos las distribuciones obtenidas, son por lo general asimétricas o no gaussianas, un sesgo positivo; en otros casos la curtosis positiva es el único problema, generalmente se observa que las distribuciones transformadas requieren de una corrección para la curtosis no gaussiana remanente.^{9,11}

2.7 HEMATOPOYESIS

La médula ósea es el principal sitio donde se lleva a cabo la hematopoyesis, siendo el término usado para describir la formación y desarrollo de los cuerpos celulares.

ESTRUCTURA

La necesidad de cavidades dentro del hueso ocurre en el ser humano alrededor del quinto mes fetal; estas cavidades pronto se convierten en el lugar exclusivo de la proliferación mieloide y megacariocítica. La cavidad eritropoyética en esta época está confinada al hígado y bazo, y al final de último trimestre de embarazo es cuando el microambiente de la médula ósea se vuelve atractivo para los normoblastos (figura 1).¹² Alrededor del cuarto mes de vida aparece un número significativo de células adiposas en la diáfisis de los huesos largos. Estas células van sustituyendo lentamente a los elementos hematopoyéticos y se expanden en dirección centripeta, hasta los 18 años de edad aproximadamente, y sólo se encuentra médula hematopoyética en las vértebras, costillas, cráneo, pelvis y epífisis proximales de fémures y húmeros.^{12,13}

Desde el punto de vista estructural, la médula ósea se compone de células hematopoyéticas alojadas en una trama de vasos y células fibroblásticas ramificadas. Los elementos más distintivos en la vasculatura son los senos venosos, grandes vasos de paredes delgadas que constituyen el sistema de desagüe que transporta células sanguíneas a la circulación.

FUNCION

El principal control de la formación de células hemáticas es ejercido en las células madres. En la médula ósea, las células madres constituyen un fondo de células que autopertúan y de distinta especialización, desde ser multipotenciales o pluripotenciales hasta quedar encargadas de una línea celular. Esta célula madre da lugar a dos progenitores mayores, la célula madre linfóide y la célula madre hematopoyética o mieloide. La última actúa como precursor común de los granulocitos y monocitos, eritrocitos y megacariocitos.

Estas células madres hematopoyéticas multipotenciales se encuentran en pequeñas cantidades en la sangre y en la médula ósea y presentan un recambio muy lento, por lo que forman una reserva inactiva. El mecanismo de inducción mediante el cual dichas células se transforman en células madres diferenciadas para las diversas líneas celulares no se conoce aunque existen datos que implica que se halla bajo control de factores ambientales. Por esta razones, las células hematopoyéticas quedan confinadas a ciertos lugares del cuerpo.¹³

HEMATOPOYESIS FETAL Y EMBRIONARIA

En el primer mes de vida fetal aparecen las primeras células sanguíneas fuera del embrión en el mesénquima del saco vitelino, formando islas de sangre. Estas células suelen ser eritroblastos primitivos, los cuales son grandes y megaloblásticos, se forman intravascularmente y retienen los núcleos. A la sexta semana se inicia la hematopoyesis en el hígado, el cual se convierte en el principal órgano hematopoyético durante los períodos inicial y medio de la vida prenatal. Los eritroblastos definitivos, que se transforman en eritrocitos no nucleados, se forman extravascularmente en el hígado; la granulopoyesis y los megacariocitos existen en menor grado. Aquí los ganglios linfáticos y el bazo adquieren sólo una mínima importancia ya que el hígado es el órgano dominante. A medida que avanza el embarazo la médula ósea va adquiriendo mayor importancia en la producción de las células sanguíneas y la actividad del hígado va disminuyendo.¹³

HEMATOPOYESIS POSNATAL

Después del alumbramiento, se interrumpe la hematopoyesis en el hígado, y la médula ósea constituye el único lugar de producción de eritrocitos, granulocitos y plaquetas. La médula mantiene las células madre hematopoyéticas y las células progenitoras diferenciadas.

El espacio total de la médula ósea roja se halla ocupado por una médula hematopoyética roja, a medida que se desarrolla el cuerpo, esta se va sustituyendo por células adiposas o medula amarilla, que pueden ser sustituidas por células hematopoyéticas en el caso de estimulación intensiva.

2.8 ERITROPOYESIS

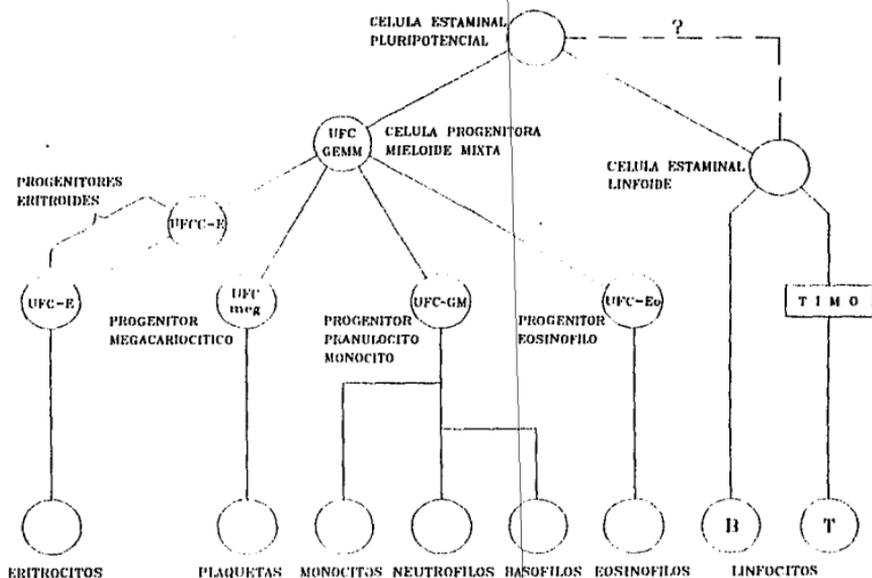
Se puede decir que ciertas influencias microambientales inducen a la célula madre hematopoyética pluripotencial a convertirse en la célula progenitora eritroide diferenciada. Estos tipos celulares no se pueden separar morfológicamente de los pequeños linfocitos. El compartimiento de la célula progenitora diferenciada para la eritropoyesis, probablemente está formado por dos componentes, los cuales quedan definidos por su compartimiento en sistemas de cultivo según un diferenciación en unidades mitopoyéticas periféricas (UMP-E) y unidades formadoras de colonias (UFC-E). Probablemente la UMP-E es la colonia inicial que responde a factores desconocidos (incluidas unas concentraciones elevadas de eritropoyetina), formando UFC-E. Los linfocitos T son necesarios para el crecimiento apropiado de UMP-E. UFC-E responde a unidades bajas de eritropoyetina formando UFC-E y éstas responden a las menores cantidades de eritropoyetina con formación de pronormoblastos morfológicamente reconocibles, la UMP-E se encuentran en pequeñas cantidades en la sangre periférica así como en médula ósea.^{14,15}

En la actualidad se considera que una célula estimal común (pluripotencial) da lugar, después de varias divisiones celulares y pasos de diferenciación a una serie de células progenitoras que forman tres líneas celulares principales en la médula (figura 2):¹⁵

- a. Eritroide
- b. Granulocítica y monocítica
- c. Megacariocítica

Aunque la apariencia de las células estímales pluripotenciales probablemente es semejante a la de linfocitos de tamaño pequeño o mediano, su presencia se puede demostrar mediante técnicas de cultivo. La existencia de diferentes células progenitoras de tres líneas celulares se ha demostrado también mediante técnicas de cultivo "*in vitro*". El primer precursor mielóide (a), detectable da origen a los granulocitos, eritroblastos, monocitos y megacariocitos y se conoce como UFC (unidad formadora de células). La célula estimal también puede autorrenovarse de manera que, aunque la médula es un sitio importante de producción de células nuevas, su contenido celular total permanece constante

FIGURA 2. REPRESENTACION GRAFICA DE LA CELULA ESTAMINAL PLURIPOTENCIAL DE LA MEDULA OSEA Y LAS LINEAS CELULARES QUE SURGEN DE ELLA.



UFC = UNIDAD FORMADORA DE COLONIAS
 GEMM = GRANULOCITOS, ERITROIDES, MONOCITOS MEGACARIOCITOS MIXTOS
 E = ERITROIDE
 meg = MEGACARIOCITO

GM = GRANULOCITO / MONOCITO
 Eo = EOSINOFILO
 UFC-E = UNIDAD FORMADORA DE COLONIAS CONCENTRICAS ERITROIDE

en un estado estable sin patologías crónicas. Sin embargo, las células precursoras son capaces de responder a varios estímulos y mensajes hormonales con una mayor producción de una u otra línea celular cuando se requiera.¹⁵

La primera célula eritroide reconocible en la médula es el pronormoblasto, siendo esta una célula grande con citoplasma azul marino, cuando es teñido por las técnicas Romanowsky, un núcleo central con cromatina ligeramente aglutinada y nucleolos. Mediante varias divisiones celulares, este da origen a una serie de normoblastos. Estos contienen una cantidad cada vez mayor de hemoglobina en el citoplasma. Finalmente, el núcleo es desalojado del normoblasto tardío, dentro de la médula, resultando un estado de reticulocito, el cual todavía contiene cierta cantidad de RNA ribosomal y es todavía capaz de sintetizar hemoglobina. Esta célula permanece aun de 1 a 2 días dentro de la médula, circulando también en sangre periférica durante 1 o 2 días antes de madurar, principalmente en el bazo, cuando el RNA desaparece completamente y surge un eritrocito maduro que se tiñe completamente de rosa, el cual es un disco bicóncavo no nucleado. Generalmente de un solo pronormoblasto se derivan 16 glóbulos rojos.¹⁴

La actividad eritropoyética está regulada por la hormona eritropoyetina, la cual se produce por la combinación de un factor renal con una proteína plasmática. El estímulo para la producción de eritropoyetina es la tensión de oxígeno en los tejidos del riñón. Cuando hay anemia, o cuando la hemoglobina, por alguna razón metabólica, es incapaz de transportar Oxígeno normalmente, la producción de eritropoyetina aumenta y estimula la eritropoyesis.^{14,15}

SUSTANCIAS REQUERIDAS PARA LA ERITROPOYESIS

1. Metales: Hierro, magnesio, cobalto.
2. Vitaminas: Vitamina B₁₂, Folato, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina B₆ (piridoxina), tiamina, riboflavina, ácido pantoténico.
3. Aminoácidos.
4. Hormonas: eritropoyetina, andrógenos, tiroxina, testosterona.

2.9 HEMOGLOBINA

ESTRUCTURA

La función principal de los glóbulos rojos es: transportar oxígeno a los tejidos y devolver bióxido de carbono (CO_2) de los tejidos a los pulmones. Para cumplir con este intercambio gaseoso, cuentan con una proteína especializada: la hemoglobina. La parte protéica se conoce como globina; es incolora y consta de cuatro cadenas peptídicas formando asas complicadas. En la molécula de hemoglobina, el grupo heme está rodeado por dos pares de cadenas polipeptídicas. La hemoglobina normal del adulto (HbA), tiene dos pares de cadenas alfa y beta. La cadena alfa posee 141 aminoácidos, en un orden bien conocido, que empieza con valina y termina con arginina. La cadena beta posee 146 ácidos aminados; también hay valina en su extremo, pero histidina en el otro, en el adulto además existe una pequeña cantidad de Hb F en la cual las dos cadenas beta son sustituidas por cadenas gamma. La cantidad de Hb F es normalmente alta en la infancia, y aumenta en ciertos estados patológicos. Otro componente secundario de la hemoglobina adulta es HbA₂, en la cual las cadenas beta son sustituidas por cadenas delta. El peso molecular de la Hb A es de 68 000.^{14,16}

La síntesis de hemo se lleva a cabo, en gran parte, en las mitocondrias, mediante una serie de reacciones bioquímicas que comienza con la condensación de glicina y succinil coenzima A, bajo la acción de la enzima que limita la intensidad, sintetasa (ALA) del ácido delta-amino-levulínico. El fosfato de piridoxal (vit B₆) es una coenzima para esta reacción, la cual es estimulada por la eritropoyetina e inhibido por el hemo. y cada molécula de éste se une a una cadena globínica, creada en los polirribosomas. Entonces se forma un tetrámero de cuatro cadenas globínicas, cada una con su propio grupo hemo dentro de una "bolsa", para construir una molécula hemoglobínica.

SINTESIS DE HEMOGLOBINA

La síntesis del grupo *hem* se produce en las células corporales excepto en los eritrocitos maduros. La succinil coenzima A se condensa con la glicina para formar un compuesto intermediario inestable, el ácido α -amino- β -cetoadípico, que es descarboxilado para dar el ácido γ -aminolevulínico (ALA). Esta condensación requiere fosfato de piridoxal y tiene lugar en las mitocondrias.

El ALA se excreta normalmente por la orina en pequeñas cantidades y su excreción aumenta en ciertas anomalías de la síntesis del hem. Dos moléculas de ALA se condensan para formar monopirrol, porfobilinógeno, catalizado por la enzima ALA dehidrogenasa. Para formar uroporfirinógeno III o Y, reaccionan cuatro moléculas de porfobilinógeno. El isómero tipo III se convierte por la vía del coproporfirinógeno III y protoporfirinógeno en protoporfirina. El hierro se inserta en la molécula de protoporfirina mediante la enzima mitocondrial ferroquelatasa para formar la molécula de hem completa.

La síntesis se realiza en el citoplasma de los eritroblastos y de los reticulocitos. Las cadenas de polipéptidos se sintetizan en los ribosomas. Las moléculas específicas de RNAs (SOLUBLE) se unen a cada aminoácido determinando el lugar de dicho aminoácido de acuerdo con el código del RNAm. El crecimiento progresivo de la cadena de polipéptidos empieza en el grupo amino final. Este se une por medio de RNA mensajero. Ya que el reticulocito puede sintetizar hemoglobina durante algunos días después de perder su núcleo.

El control de la hemoglobina se ejerce primeramente por la acción del grupo hem. El aumento del hem inhibe la síntesis de este grupo al inhibir la actividad y síntesis de globina, sobre todo en la zona de comienzo de la cadena, y la interacción con los ribosomas del RNAm.

TIPOS DE HEMOGLOBINA

Hemoglobina normal :

HbA ($\alpha_2\beta_2$).

HbF ($\alpha_2\gamma_2$).

HbA2 ($\alpha_2\delta_2$).

Hemoglobina embrionaria.

Hemoglobinas anormales:

HbS.

Asociados a la metahemoglobinemia, HbM.

Variantes HbD- HbG- HbJ- HbM.

2.10 TRASTORNOS ERITROCITARIOS

Uno de los trastornos más importantes dentro de la eritropoyesis es la anemia que se manifiesta cuando la concentración de hemoglobina o el hematocrito se sitúan por debajo del límite inferior del intervalo de referencia del 95 % correspondiente a la edad, sexo y altitud del individuo.^{13,14,16}

CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS			
MORFOLOGIA	Microcíticas, Hipocrómica Normocrómica, Normocítica Macrocítica		
FISIOPATOLOGICAS	Megaloblástica Hemolíticas	Deficiencia B ₁₂ Hereditaria	Membrana Metabolismo Hemoglobina
		Adquirida	Inmune

Otras enfermedades que alteran el sistema eritrocitario:

- Cardiopatías
- Parasitosis
- Intoxicaciones con ó por Plomo
- Intoxicaciones por fármacos
- Cirrosis hepáticas
- Hemofilias Hipotiroidismo Nefropatía renal
- Sangrado de tubo digestivo
- Úlceras gástricas

TRASTORNOS LEUCOCITARIOS

LEUCEMIAS

Las leucemias son trastornos mortales que se caracterizan por proliferación maligna de las células de la sangre y de la médula ósea. Estas células anormales pueden causar insuficiencia de médula ósea, una cuenta elevada de leucocitos circulantes e infiltrar a otros órganos. Por lo tanto las manifestaciones comunes, aunque no esenciales, incluyen leucocitos anormales en sangre periférica, recuento leucocitario total elevado, evidencia de insuficiencia de médula ósea y participación de otros órganos como son: ganglios linfáticos, meninges, cerebro, bazo e hígado.

CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS ¹⁷	
Aguda	Crónica
Mieloide (mieloblástica) (I.MA) M1 M2 M3 M4 M5 M6	Granulocítica Crónica (I.GC) Linfoeítica Crónica (I.LC) poco comunes: Leucemias de células pilosas Prolinfocítica
Megacarioblástica (rara) Linfoblástica (I.LA) L1 L2 L3	

Otras enfermedades que alteran el sistema leucocitario:

- Salmonelosis
- Alergias
- Linfopatías
- Cancer

3. DISEÑO EXPERIMENTAL.

3.1 POBLACION

La IFCC señala que para tener estimaciones confiables el número de valores deberá ser preferiblemente por lo menos 120.³

Para este trabajo se contó con: 160 mujeres y 90 hombres

3.2 TIPO DE INVESTIGACION

Inferencia del investigador en las variables: **Observacional**, ya que las variables no se manipulan y sólo se describe el fenómeno.

Período en que se capta la información: **Prospectivo**, la información del estudio se planea y se obtiene durante el desarrollo de la investigación.

Evolución del fenómeno estudiado: **Transversal**, medición de las variables se realiza una sola ocasión.

Comparación de las poblaciones: **Descriptivo**, sólo cuenta con una población, la cual se pretende describir en función de un grupo de variables.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION

Edad .- 18-58 años y de 58 en adelante.

Sexo.- En pacientes de ambos sexo.

Pacientes sin patologías crónicas.

Pacientes no hospitalizados.

Ayuno previo 10 h.

No fumadores.

No alcohólicos.

Posición del cuerpo durante la toma de muestra: sentado

Derechohabientes de la U.M.F No 75.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Diabéticos, cardiacos, cirróticos, o personas que sufran estados patológicos, crónicos, mujeres embarazadas, tomadores de alcohol, deportistas activos, mujeres que toman anticonceptivos, personas con tratamientos prolongados, fumadores de más de 5 cigarrillos diarios, pacientes que no sean derechohabientes de la U.M.F No 75.

3.4 VARIABLES

VARIABLES	
DEPENDIENTES	INDEPENDIENTES
Concentración de Hemoglobina	Edad
Hematocrito	Sexo
CMHG	Altitud
Leucocitos	Alimentación
	Ambiente

Hemoglobina: componente principal de los glóbulos rojos, es una proteína conjugada que sirve de vehículo para el transporte de oxígeno y de CO_2 .

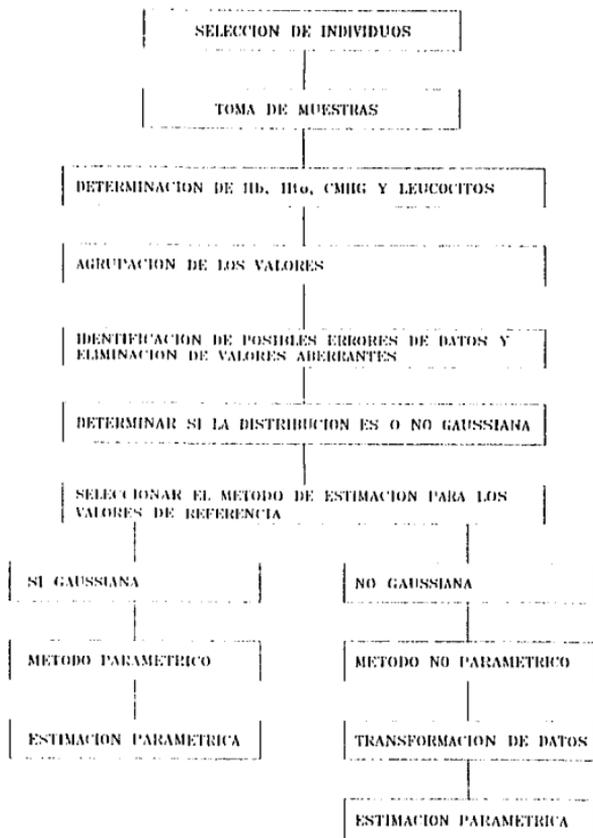
Hematocrito: relación del volumen de eritrocitos con el de la sangre total. Se expresa como un porcentaje o, preferiblemente, una fracción decimal.

CMHG: Es el valor absoluto expresado en porcentaje, concentración de hemoglobina por unidad de volumen de eritrocitos.

LEUCOCITOS: glóbulo blanco de la sangre y de la linfa, siendo parte del sistema inmunológico para defensa contra los microorganismos.

3.5 DIAGRAMA DE FLUJO

PROCEDIMIENTO PARA ESTIMAR LOS LIMITES DE REFERENCIA



3.6 METODOLOGIA

En la población, se seleccionaron 250 pacientes sin patologías crónicas de 18 a 58 años de edad, derechohabientes de la U.M.F No 75, a los cuales se determinaron los valores para Hemoglobina, Hematocrito, CMHG y cuenta de Leucocitos, en sangre y con un ayuno de 10 horas.

Las muestras se recolectaron mediante el sistema Vacutainer, con anticoagulante EDTA, analizándolas media hora después de su recolección.

La hemoglobina se valoró empleando métodos fotocolorimétricos (Cianometahemoglobina) con una longitud de onda de 540 nm, utilizando un espectrofotómetro COLEMAN Junior II, a temperatura ambiente.

Los reactivos empleados fueron elaborados comercialmente (Merck 1-Test) de acuerdo a las recomendaciones de la Soc. Alemana de Química Clínica. Solución Reactiva: Hexacianoferrato (III) de potasio 0.6 mmol/L, Cianuro de potasio 1.0 mmol/L, Amortiguadores de fosfatos 2.5 mmol/L a pH 7.2, Cloruro de sodio 105 mmol/L, Detergente 0.05%.

El hematocrito se valoró empleando métodos de centrifugación (Wintrobe) a 2500 rpm utilizando una microcentrífuga Type BHG 1100, a temperatura ambiente. Tomando las lecturas inmediatamente después de la centrifugación.

La Concentración Media de Hemoglobina Globular es la expresión en porcentaje y se obtiene por la concentración de Hemoglobina por unidad de Volumen de eritrocitos.

Los Leucocitos se cuantifican por métodos hematocimétricos, utilizando la cámara de Neubauer y Microscopio Carl-Zeiss Made in West Germany.

Los reactivos empleados fueron elaborados por el mismo IMSS. Líquido de Turk; conteniendo, Ácido acético glacial 2 ml., Solución acuosa de violeta de gensiana al 1% 1 ml., agua cbp. 100 ml.

3.7 MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS

MATERIAL

Tubos VACUTAINER con y sin anticoagulante

Agujas VACUTAINER

Gradillas metálicas

Tubos de ensaye de 13 X 100 marca PIREX

Tubos de ensaye de 13 X 75 marca PIREX

Pipetas SAHLI 0.02 ml

Pipetas de toma para glóbulos blancos

Pipeta volumétrica 10 ml KIMAX

Pipeta volumétrica 5 ml KIMAX

Capilares de vidrio especiales para hematocrito

Plastilina ó Mechero

Calculadora manual Casio

Boquilla

Gasas

Jabón

Ligadura

EQUIPO

Microscopio Carl Zeiss.

Espectrofotómetro COLEMAN Junior II

Filtro de Didimio para calibrar el espectrofotómetro

Cámara de Neubauer

Microcentrífuga Type BIIG 1100 Nr.5425

Agitador mecánico Multy Purpose Rotador - Modelo 150 V

REACTIVOS**SOLUCIÓN REACTIVA**

Cianuro de potasio 1.0 mmol/L
Hexacianoferrato (III) de potasio 0.6 mol/l
Amortiguador de fosfatos 2.5 mmol/L a pH 7.2
Cloruro de sodio 105 mmol/L
Detergente 0.05%

Líquido para la determinación de Leucocitos marca IMSS:

Líquido de Turk (solución de ácido acético al 2%).

Acido acético glacial _____ 2 ml.
Solución acuosa de violeta de genciana al 1% _____ 1 ml
Agua destilada c.b.p _____ 100 ml

3.8 TECNICAS

HEMOGLOBINA

Determinación cuantitativa de hemoglobina técnica colorimétrica. Método Cianometahemoglobina (MERCK).

FUNDAMENTO

Las células rojas (eritrocitos) presentes en la sangre, al ponerse en contacto con el reactivo de Drabkin, liberan hemoglobina que reacciona con los componentes del reactivo, formando cianometahemoglobina, cuya concentración se mide a una longitud de onda de 540 nm.

La reacción concluye a los 10 minutos y el color permanece estable 20 minutos después de haber acabado

PROCEDIMIENTO

Es necesario trazar una curva de calibración empleando dilución valorada de cianometahemoglobina de acuerdo a la técnica empleada por el fabricante.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINA		
TUBO	Sangre	Solución de Drabkin
PROBLEMA	0.02 ml.	5.0 ml
BLANCO	-----	5.0 ml

Enjuagar la pipeta de Sahli en la dilución Drabkin. Reposar 10 minutos y determinar la absorbancia a 540 nm. Usando como blanco la solución de Drabkin. Interpolarse el resultado en la curva de calibración. El color es estable 20 minutos después de terminada la reacción. Espesor de la celda = 10 mm

CALCULOS UTILIZANDO FACTOR

Absorbancia del problema $\times 37 =$ g de hemoglobina / 100 ml

Debido a las grandes diferencias que existen en el control de calidad de los equipos de los laboratorios, se recomienda preferentemente que se utilice la curva de calibración en lugar del factor.¹⁴

HEMATOCRITO

FUNDAMENTO

Es uno de los métodos más sencillos, exactos y valiosos de la hematología. Se centrifuga una columna de sangre, en un capilar uniforme, cerrado por un extremo. La centrifugación se lleva a cabo durante 5 min a 10,000 rpm. quedando el paquete de células compactado.

PROCEDIMIENTO

- 1.- Homogeneizar perfectamente la sangre haciendo girar el tubo capilar circularmente.
- 2.- Llenar los capilares de vidrio hasta las dos o tres cuartas partes de su longitud total.
- 3.- Sellar el extremo seco por donde se ha llenado el capilar con la plastilina. En todos los casos el sello debe quedar interno y plano en la punta.
- 4.- Colocar en la microcentrifuga los capilares registrándose la posición de cada capilar.
- 5.- Centrifugar a 10,000- 15,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos.
- 6.- Los capilares se miden uno por uno. Si los tubos capilares no se miden inmediatamente, deben retirarse de la centrifuga y colocarse en posición vertical hasta que se midan.
- 7.- Las mediciones pueden hacerse colocando el tubo capilar contra papel milimétrico trazando o contra una regla. Las capas de plaquetas o leucocitos se excluyen tanto como sea posible. Están disponibles instrumentos especiales para lectura que tienen algunos fabricantes de centrifugas.
- 8.- Cuando la prueba se hace con duplicado para propósitos de control calidad, los dos resultados no deben diferir de 0.02 $1/1^{14}$.

METODO PARA LA DETERMINACION DE LA CONCENTRACION MEDIA DE HEMOGLOBINA GLOBULAR.

La concentración media de hemoglobina globular (CMHG), este importante valor absoluto se expresa en porcentaje y se obtiene por la concentración de hemoglobina por unidad de volumen de eritrocitos.

$$\text{CMHG} = \frac{\text{Hb en g/dl} \times 100}{\text{Hto}}$$

CMHG "normal" es igual a 32-36 %. En las anemias ferroprivas se encuentran valores bajos (20-30%) de CMHG. En las anemias macrocíticas la CMHG es "normal" o ligeramente baja.

Valores absolutos: Suponiendo que las mediciones básicas (Hb, Hto, y recuento eritrocitario) se hayan efectuado con meticulosidad, estos valores (CMHG) pueden ser útiles en casos límites o procesos de anemias. El término absoluto indica un grado de precisión que es injustificado y los valores deben interpretarse sólo en conjunto con de otros resultados^{14,15}.

RECuento DE LEUCOCITOS EN SANGRE

FUNDAMENTO.

En el método general hematocimétrico comprende el empleo de una solución hipotónica ácida que hemoliza los hematíes, pero que no altera los leucocitos o células nucleadas. La solución ácida se utiliza para diluir la sangre en una pipeta especial para leucocitos. Los leucocitos se tiñen ligeramente para observarse mejor. La mezcla de líquido y sangre anticoagulada se coloca en el hematocímetro (cámara de Neubauer), y se cubre con un cubreobjetos especial (cubrehematocímetro) y se deja en reposo para que se estabilicen los leucocitos.

El recuento de leucocitos totales sólo se calcula exactamente cuando se tienen en cuenta las mediciones del espacio de la cámara cubrehematocímetro y la dilución de la pipeta. Se calcula mejor el número de leucocitos por milímetro cúbico de sangre cuando se tienen en cuenta el área contada, la profundidad de la cámara y la dilución según la fórmula siguiente:

$$\text{Células/mm}^3 = \frac{N}{\text{Volumen}} \times \text{Dilución} \dots \dots \dots (1)$$

Sustituyendo valores en la ecuación (1) :

$$\text{Células /mm}^3 = \frac{N}{4(1\text{mm}^2) 0.1 \text{ mm.}} \times 20 = N \times 50$$

N = Número de leucocitos contados.

4 = Número de cuadrados secundarios.

(1) = Área de cada cuadrado secundario.

0.1 = Altura de la cámara

20 = Dilución de la muestra

50 = Factor

Este factor puede variar si cambia el área contada, la profundidad de la cámara y la dilución.

PROCEDIMIENTO

- 1.- Recolectar 5 ml de sangre venosa con anticoagulante en un tubo con tapón.
- 2.- Homogenizar perfectamente la sangre haciendo girar el tubo en forma circular.
- 3.- Aspirar con cuidado la sangre hasta la marca 0.5 de la pipeta Thoma.
- 4.- Secar la parte exterior de punta de la pipeta con una gasa para retirar la sangre adherida, terminar de aspirar con el líquido diluyente de Turk, para llenar la pipeta hasta la marca 11. Así se obtiene una dilución 1:20.
- 5.- Agitar mecánicamente la pipeta durante 3 minutos.
- 6.- Desechar las primeras gotas de la pipeta, puesto que contienen solamente líquido diluyente.
- 7.- Cargar la cámara de recuento, teniendo cuidado que la gota no se salga de la marca señalada.
- 8.- Se coloca la cámara en la platina del microscopio se deja reposar de 3 a 5 minutos para que las células se distribuyan.
- 9.- Cerrar el diafragma condensador del microscopio para poder observar con claridad los leucocitos con un objetivo de poco aumento (10X) y localizar los cuadrados secundarios A, B, C y D. Si la distribución de los leucocitos en el 4 cuadrados de las esquinas no es uniforme, el método debe repetirse con un hemocitómetro y pipeta limpios.
- 10.- Contar los leucocitos en cada uno de los cuatro cuadrados grandes.
- 11.- La norma para incluir o excluir las células es contar las que tocan la parte izquierda y superior de la línea límite y excluir las células que tocan la parte derecha e inferior de dicha línea.
- 12.- En los cuatro cuadrados grandes se inicia el conteo de izquierda a derecha de la parte superior y luego de derecha a izquierda de la parte inferior. Primero el cuadrado A, luego el B, C y al final el D.^{14,15}
- 13.- En los 16 cuadrados terciarios y luego de derecha a izquierda los 4 cuadrados terciarios de la línea inferior, y así sucesivamente. El conteo de cada cuadrado secundario (A, B, C y D) se realiza de la misma manera anteriormente indicada.
- 14.- Contar separadamente el número de leucocitos en cada cuadrado grande y sumar los resultados. El recuento de cada cuadrado grande no debe variar en más de 10 células.
- 15.- Calcular el número de leucocitos/mm³. (recuento de leucocitos por factor).

16.- Cuando el número de leucocitos es bajo (menos de 4000 por mm^3) es preferible, para lograr mayor exactitud, emplear una dilución de 1:10 (o sangre en 0.9 ml de diluyente). Cuando el recuento de glóbulos blancos es muy alto, puede ser necesario recurrir a la técnica descrita para glóbulos rojos.

17.- Las pipetas después de ser utilizadas deben lavarse perfectamente bien al igual que la cámara y el cubrehemocitómetro.^{16,17}

3.9 ANALISIS ESTADISTICO.

H₀: Los valores de referencia para la fórmula roja y leucocitos de la U.M.F. No 75 son iguales a los de otras poblaciones.

H_a: Los valores de referencia para la fórmula roja y leucocitos son diferentes que los de otras poblaciones.

Tipo de prueba: La prueba que se utiliza es bilateral de dos colas. Tratando de demostrar que H₀ es verdadera.

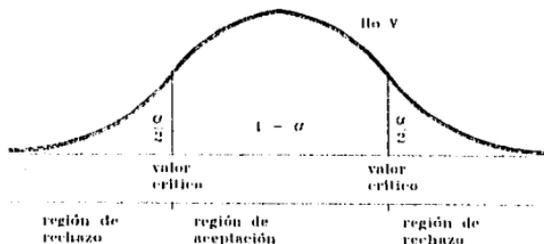
$$H_0: X = \mu$$

$$H_a: X \neq \mu$$

Nivel de significación : $\alpha = 0.05$ con una confianza del 95%.

Prueba estadística : La estadística que se utiliza por ser distribución normal es Inferencial o Paramétrica.

Región Crítica:



Cálculo del estadístico de prueba:

$$Z = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{\sigma}{n}}$$

Decisión y Conclusión:

Se acepta H_0 si los valores de referencia se encuentran dentro de la región de aceptación y de ahí se realizará la conclusión.

Población: La cantidad de derechohabientes seleccionada para este estudio fue de una población de 250 pacientes, que acude de los meses de Septiembre 93 a marzo del 94 con sintomatología no crónica.

Siguiendo las recomendaciones de la IFCC se estudiaron la distribución de frecuencias de cada uno de los componentes en estudio. Se realizaron las pruebas de bondad de ajuste a la distribución Gaussiana de hemoglobina, hematocrito, concentración globular media y leucocitos. Si la distribución resulta de tipo Gaussiana se establecerán los valores de referencia mediante el método paramétrico ($\bar{X} \pm 2S$), si no lo es, mediante el método no paramétrico (se eliminan el 2.5% de los valores más altos y bajos).

4. RESULTADOS

En los cuadros No. 1, 3, 5, y 7, se muestran los promedios de las concentraciones de hemoglobina (mg/dL), hematocrito (%), leucocitos (por mm^3) en la población de la U.M.F No 75, tanto del sexo femenino como del sexo masculino, con respecto a la edad, en intervalos de 10 años.

En los cuadros No. 2, 4, 6, y 8, se muestra los resultados de análisis de varianza de la concentración de hemoglobina (mg/dl), hematocrito (%), CMHG (%) y leucocitos (por mm^3) de individuos de distinta edad y sexo, se presenta también la probabilidad y se señala si las diferencias son significativas o no significativas estadísticamente.

En los cuadros No. 9 y 10 se presentan los valores de referencia obtenidos en este trabajo tanto del sexo femenino como del sexo masculino y a los valores que anteriormente se manejaban (manual del IMSS).

En las tablas 1-8, se muestra las pruebas estadísticas de bondad de ajuste a la distribución Gaussiana, para hemoglobina, hematocrito, CMHG, y leucocitos tanto en sexo femenino como en sexo masculino, adjunto se muestran los histogramas correspondientes.

4.1 PROMEDIOS DE LAS CONCENTRACIONES Y ANALISIS DE VARIANZA PARA Hb, Hto, CMHG Y LEUCOCITOS

CUADRO 1. PROMEDIOS DE LAS CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA EN LA POBLACION U.M.F. No. 75

EDAD	SEXO FEMENINO		SEXO MASCULINO	
	n	X	n	X
10 - 27	39	13.9	25	16.7
28 - 37	15	14.1	21	16.1
38 - 47	32	14	11	16.0
48 - 57	30	14.4	13	15.9
58 -	10	14.9	10	15.0

CUADRO 2. RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA DE LA CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA DE INDIVIDUOS DE DISTINTA EDAD Y SEXO.

FUENTE DE VARIACION	PROBABILIDAD	OBSERVACIONES
EDAD	0.00	NO SIGNIFICATIVO
SEXO	0.3×10^{-3}	SIGNIFICATIVO

CUADRO 3. PROMEDIO DE LOS PORCENTAJES (%) DE HEMATOCRITO EN LA POBLACION U.M.F. No. 75

EDAD	SEXO FEMENINO		SEXO MASCULINO	
	n	%	n	%
10 - 27	39	44.3	25	52.2
28 - 37	15	44.5	21	49.0
38 - 47	32	44.7	11	50
48 - 57	30	44.5	13	49.7
58 -	10	46.7	10	50.2

CUADRO 4. RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA DE PORCENTAJE DE HEMATOCRITO DE INDIVIDUOS DE DISTINTA EDAD Y SEXO.

FUENTE DE VARIACION	PROBABILIDAD	OBSERVACIONES
EDAD	0.6602662	NO SIGNIFICATIVO
SEXO	$1.105506E \times 10^{-3}$	SIGNIFICATIVO

CUADRO 5. PROMEDIO DE LOS PORCENTAJES (%) DE CMHG EN LA POBLACION U.M.F. No. 75

EDAD	SEXO FEMENINO		SEXO MASCULINO	
	n	%	n	%
10 - 27	39	30.6	25	32.1
28 - 37	15	31.7	21	32.3
38 - 47	32	33.0	11	31.0
48 - 57	30	31.6	13	32.1
58 -	18	31.7	10	31.7

CUADRO 6. RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA DE PORCENTAJE DE CMHG (%) DE INDIVIDUOS DE DISTINTA EDAD Y SEXO.

FUENTE DE VARIACION	PROBABILIDAD	OBSERVACIONES
EDAD	0.02	NO SIGNIFICATIVO
SEXO	0.52	NO SIGNIFICATIVO

CUADRO 7. PROMEDIO DE LOS LEUCOCITOS POR mm^3 EN LA POBLACION U.M.F. No. 75.

EDAD	SEXO FEMENINO		SEXO MASCULINO	
	n	\bar{X}	n	\bar{X}
10 - 27	39	6925	25	6028
28 - 37	45	6732	21	7059
38 - 47	32	7020	11	6815
48 - 57	30	6619	13	7059
58 -	18	7157	10	7025

CUADRO 8. RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA DE LEUCOCITOS (mm^3) DE INDIVIDUOS DE DISTINTA EDAD Y SEXO.

FUENTE DE VARIACION	PROBABILIDAD	OBSERVACIONES
EDAD	0.97	NO SIGNIFICATIVO
SEXO	0.69	NO SIGNIFICATIVO

CUADRO 9. VALORES DE REFERENCIA EN SEXO FEMENINO

PARAMETROS	VALORES DEL MANUAL DEL IMSS	VALORES OBTENIDOS EN ESTE TRABAJO
HEMOGLOBINA	13.5 - 17 g/dl	12.3 (12-12.5) - 16.2 (15.9-16.4) mg/dl (VRNP)
HEMATOCRITO	40 - 47 %	37.4 (35.0-38.7) - 50.1 (49.5-50.0) % (VRNP)
C M H G	32 - 36 %	29.4 (29.1-29.7) - 33 (33.1-33.3) % (VRNP)
LEUCOCITOS	5 000 - 10 000	42243 (4065-4432) 10606 (10165-11060) (VRP)

CUADRO 10. VALORES DE REFERENCIA SEXO MASCULINO

PARAMETROS	VALORES DEL MANUAL DEL IMSS	VALORES OBTENIDOS EN ESTE TRABAJO
HEMOGLOBINA	15.5 - 20 g/dl	13.7 (13.1-14.2) - 18.3 (18-18.6) mg/dl (VRP)
HEMATOCRITO	45 - 53 %	42.0 (41.1-44.4) - 57.2 (56.1-58.3) % (VRP)
C M H G	32 - 36 %	30.5 (30.3-30.7) - 33.2 (33.1-33.2) % (VRNP)
LEUCOCITOS	5 000 - 10 000	1400 (4560-5060) 10513 (9913-11222) (VRP)

VRP VALORES DE REFERENCIA PARAMETRICOS

VRNP VALORES DE REFERENCIA NO PARAMETRICOS

4.2 PRUEBAS DE BONDAD DE AJUSTE E HISTOGRAMAS

TABLA 1

HEMOGLOBINA SEXO FEMENINO

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA

SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

PARAMETROS EJECUTADOS:

OUTLIER REJECTION FACTOR= 1
 NUMBER OF VALUES = 165
 SIGNIFICANT DIGIT = 0.1000

DETECTION OF OUTLIERS:

SUMMARY: 0 OUTLIERS DELETED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

A-SQUARE STATISTIC= 1.826
 PROBABILITY= .00

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

W-SQUARE STATISTIC= .347
 PROBABILITY= .00

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

DMAX STATISTIC= .131
 PROBABILITY= .00

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

COEFFICIENT OF SKEWNESS (GS)= -.037
 PROBABILITY= .84
 COEFFICIENT OF KURTOSIS (GK)= .259
 PROBABILITY= .36

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

FRACTION	REF LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	12.200	11.900 - 12.400
.975	16.400	15.900 - 16.900

PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

FRACTION	REF LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	12.318	12.093 - 12.579
.975	16.204	15.970 - 16.441

TRANSFORMATION DETAILS:

MEAN OF ORIGINAL DATA	= 14.28182
ST DEV OF ORIGINAL DATA	= 0.96539
PARAMETER OF EXPON-TRANSFORM	= 0.00820
MEAN OF EXPON-TRANSFORMED DATA	= 0.00407
ST DEV OF EXPON-TRANSFORMED DATA	= 0.99991
SKEWNESS OF EXPON-TRANSF. DATA	= -0.00966
KURTOSIS OF EXPON-TRANSF. DATA	= 0.26637
PARAMETER OF MODUL-TRANSFORM	= 0.77728
MEAN OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 0.00091
ST DEV OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 0.88600
SKEWNESS OF MODUL-TRANSF. DATA	= -0.02267
KURTOSIS OF MODUL-TRANSF. DATA	= 0.00054
ANDERSON-DARLING A-SQUARE	= 1.51300
PROBABILITY OF A-SQUARE	= 0.00000

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM	PORCENTAJE																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 12.100	1	1	.006	.006	██																		
2 12.400	8	9	.048	.055	██████																		
3 12.600	0	9	.000	.055																			
4 12.900	5	14	.030	.085	██████																		
5 15.100	0	14	.000	.085																			
6 13.400	13	27	.079	.164	██████████																		
7 13.600	0	27	.000	.164																			
8 13.900	15	42	.091	.255	██████████																		
9 14.100	27	69	.164	.418	██████████████████																		
10 14.400	14	83	.085	.503	██████████████																		
11 14.600	33	116	.200	.706	████████████████████																		
12 14.900	5	121	.030	.733	██████																		
13 15.100	20	141	.121	.855	██████████████																		
14 15.400	9	150	.055	.909	██████████																		
15 15.600	1	151	.06	.915	██																		
16 15.900	9	160	.055	.970	██████████																		
17 16.100	0	160	.000	.970																			
18 16.400	3	163	.018	.988	███																		
19 16.600	0	163	.000	.988																			
20 16.900	2	165	.012	1.000	██																		

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM	PORCENTAJE																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 -1.860	1	1	.006	.006	██																		
2 -1.641	8	9	.048	.055	██████																		
3 -1.422	14	13	.024	.079	██████																		
4 -1.203	1	14	.006	.085	██																		
5 -0.984	13	27	.079	.164	██████████																		
6 -0.765	0	27	.000	.164																			
7 -0.546	12	39	.071	.236	██████████																		
8 -0.327	3	42	.018	.255	███																		
9 -0.108	35	77	.212	.467	████████████████████																		
10 0.110	6	83	.036	.503	██████																		
11 0.329	33	116	.200	.703	████████████████████																		
12 0.548	5	121	.030	.733	██████																		
13 0.767	20	141	.121	.855	██████████████																		
14 0.986	1	142	.006	.861	██																		
15 1.204	9	151	.055	.915	██████████																		
16 1.423	1	152	.006	.921	██																		
17 1.642	8	160	.048	.970	██████████																		
18 1.861	0	160	.000	.970																			
19 2.080	3	163	.018	.988	███																		
20 2.299	2	165	.012	1.000	██																		

TABLA 2

HEMATOCRITO SEXO FEMENINO

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA

SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

PARAMETROS EFECTUADOS
 OUTLIER KILL SELECTOR= 1
 NUMBER OF VALUES = 171
 SIGNIFICANT DIGIT = 0.1000

DELECTION OF OUTLIERS:
 SUMMARY: 0 OUTLIERS DELETED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 A-SQUARE STATISTIC= 1.293
 PROBABILITY= .00

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 W-SQUARE STATISTIC= 612
 PROBABILITY= .00

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 DMAX STATISTIC= 165
 PROBABILITY= .00

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 COEFFICIENT OF SKEWNESS (GS)= -1.160
 PROBABILITY= .00
 COEFFICIENT OF KURTOSIS (OK)= 4.709
 PROBABILITY= .00

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

FRACTION	REF LIMIT	.90 CONFIDENCE INTERVAL
025	37.000	28.000 - 39.000
975	50.000	49.000 - 53.000

PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

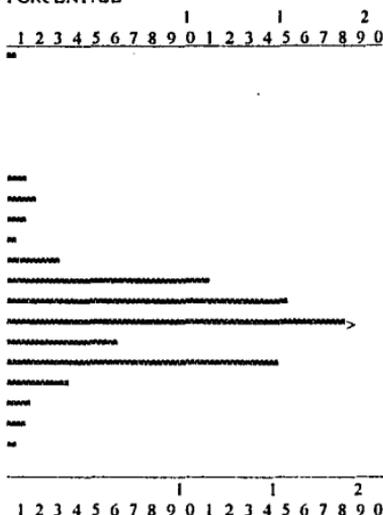
FRACTION	REF LIMIT	.90 CONFIDENCE INTERVAL
025	37.477	35.984 - 38.775
975	50.170	49.528 - 50.826

TRANSFORMATION DETAILS:
 MEAN OF ORIGINAL DATA = 44.75439
 ST. DEV OF ORIGINAL DATA = 3.13395
 PARAMETER OF EXP-TRANSFORM = 0.18658
 MEAN OF EXP-TRANSFORMED DATA = 0.08791
 ST. DEV OF EXP-TRANSFORMED DATA = 0.94722
 SKEWNESS OF EXP-TRANS. DATA = -0.00640
 KURTOSIS OF EXP-TRANS. DATA = 1.37033
 PARAMETER OF MODUL-TRANSFORM = 0.41193
 MEAN OF MODUL-TRANSFORMED DATA = 0.00570
 ST. DEV OF MODUL-TRANSFORMED DATA = 0.72761
 SKEWNESS OF MODUL-TRANS. DATA = 0.06701
 KURTOSIS OF MODUL-TRANS. DATA = 0.00017
 ANDERSON-DARLING A-SQUARE = 1.09888
 PROBABILITY OF A-SQUARE = 0.00000

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 29.200	1	1	.006	.006
2 30.500	0	1	.000	.006
3 31.700	0	1	.000	.006
4 33.000	0	1	.000	.006
5 34.200	0	1	.000	.006
6 35.500	0	1	.000	.006
7 36.700	2	3	.012	.018
8 38.000	4	7	.023	.041
9 39.200	3	10	.018	.058
10 40.500	1	11	.006	.064
11 41.700	6	17	.035	.099
12 43.000	24	41	.140	.240
13 44.200	33	74	.193	.433
14 45.500	38	112	.222	.655
15 46.700	13	125	.076	.731
16 48.000	32	157	.187	.918
17 49.200	8	165	.047	.965
18 50.500	3	168	.018	.982
19 51.700	2	170	.012	.994
20 53.000	1	171	.006	1.000

PORCENTAJE



HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 -1.938	1	1	.006	.006
2 -1.726	0	1	.000	.006
3 -1.515	2	3	.012	.018
4 -1.303	4	7	.023	.041
5 -1.092	4	11	.023	.064
6 -0.880	6	17	.035	.099
7 -0.669	13	30	.076	.175
8 -0.457	11	41	.064	.240
9 -0.245	33	74	.193	.433
10 -0.034	0	74	.000	.433
11 0.177	38	112	.222	.655
12 0.388	13	125	.076	.731
13 0.600	0	125	.000	.731
14 0.811	12	137	.070	.801
15 1.234	20	157	.117	.918
16 1.234	8	165	.047	.965
17 1.446	3	168	.018	.982
18 1.657	2	170	.012	.994
19 1.869	0	170	.000	.994
20 2.080	1	171	.006	1.000

PORCENTAJE



TABLA 3

CONCENTRACION MEDIA DE HEMOGLOBINA GLOBULAR SEXO FEMENINO

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA

SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

PARAMETROS EJECUTADOS:

OUTLIER KILL SELECTOR= 1
 NUMBER OF VALUES = 171
 SIGNIFICANT DIGIT = 0.1000

DELETION OF OUTLIERS:

SUMMARY: 0 OUTLIERS DELETED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

A-SQUARE STATISTIC= 8.741
 PROBABILITY= .00

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

W-SQUARE STATISTIC= 1.689
 PROBABILITY= .30

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

DMAX STATISTIC= 261
 PROBABILITY= .00

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

COEFFICIENT OF SKEWNESS (GS)= -0.496
 PROBABILITY= .01
 COEFFICIENT OF KURTOSIS (GK)= 0.241
 PROBABILITY= .38

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

FRACTION	REF. LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	30.000	28.000 - 30.000
.975	33.000	33.000 - 34.000

PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

FRACTION	REF. LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	29.439	29.146 - 29.720
.975	33.261	33.117 - 33.399

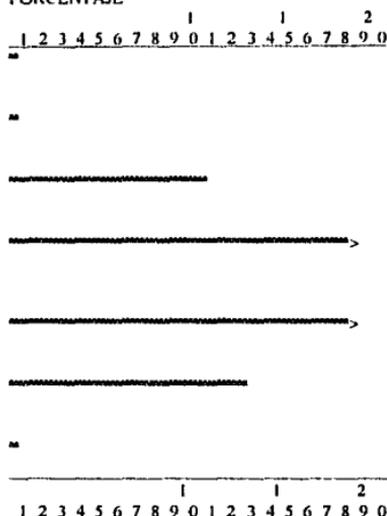
TRANSFORMATION DETAILS:

MEAN OF ORIGINAL DATA	= 31.59649
ST. DEV. OF ORIGINAL DATA	= 0.98566
PARAMETER OF EXPON-TRANSFORM	= 0.18310
MEAN OF EXPON-TRANSFORMED DATA	= 0.08906
ST. DEV. OF EXPON-TRANSFORMED DATA	= 0.97925
SKEWNESS OF EXPON-TRANSF. DATA	= 0.00748
KURTOSIS OF EXPON-TRANSF. DATA	= -0.19046
PARAMETER OF MODUL-TRANSFORM	= 1.14335
MEAN OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= -0.00202
ST. DEV. OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 1.07944
SKEWNESS OF MODUL-TRANSF. DATA	= 0.02526
KURTOSIS OF MODUL-TRANSF. DATA	= 0.00792
ANDERSON-DARLING A-SQUARE:	= 8.31400
PROBABILITY OF A-SQUARE:	= 0.00000

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 28.300	1	1	.006	.006
2 28.600	0	1	.000	.006
3 28.900	0	1	.000	.006
4 29.200	1	2	.006	.012
5 29.500	0	2	.000	.012
6 29.800	0	2	.000	.012
7 30.100	24	26	.140	.152
8 30.400	0	26	.000	.152
9 30.700	0	26	.000	.152
10 31.000	42	68	.246	.398
11 31.300	0	68	.000	.398
12 31.600	0	68	.000	.398
13 31.900	0	68	.000	.398
14 32.200	76	144	.444	.842
15 32.500	0	144	.000	.842
16 32.800	0	144	.000	.842
17 33.100	26	170	.152	.994
18 33.400	0	170	.000	.994
19 33.700	0	170	.000	.994
20 34.000	1	171	.006	1.000

PORCENTAJE



HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 -2.829	1	1	.006	.006
2 -2.498	0	1	.000	.006
3 -2.168	1	2	.006	.012
4 -1.837	0	2	.000	.012
5 -1.507	24	26	.140	.152
6 -1.176	0	26	.000	.152
7 -0.845	0	26	.000	.152
8 -0.515	42	68	.246	.398
9 -0.184	0	68	.000	.398
10 0.145	0	68	.000	.398
11 0.476	76	144	.444	.842
12 0.807	0	144	.000	.842
13 1.137	0	144	.000	.842
14 1.468	0	144	.000	.842
15 1.799	26	170	.152	.994
16 2.129	0	170	.000	.994
17 2.460	0	170	.000	.994
18 2.790	0	170	.000	.994
19 3.121	0	170	.000	.994
20 3.452	1	171	.006	1.000

PORCENTAJE

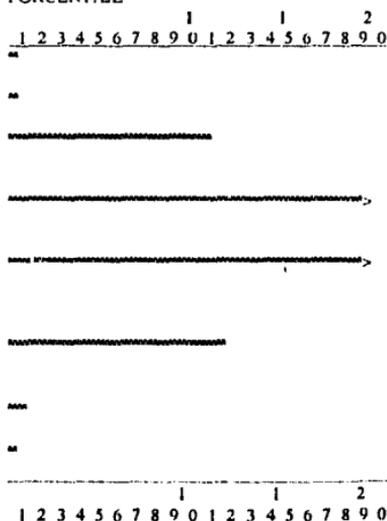


TABLA 4

LEUCOCITOS SEXO FEMENINO

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA

SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

PARAMETROS ELEGIDOS:

OUTLIER REJECTION FACTOR = 1
 NUMBER OF VALUES = 171
 SIGNIFICANT DIGIT = 0.1000

DELETION OF OUTLIERS:

SUMMARY: 0 OUTLIERS DELETED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

A-SQUARE STATISTIC = .963
 PROBABILITY = .02

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

W-SQUARE STATISTIC = .125
 PROBABILITY = .05

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

DMAX STATISTIC = .074
 PROBABILITY = .02

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

COEFFICIENT OF SKWNESS (GS) = 0.601
 PROBABILITY = 0.001
 COEFFICIENT OF KURTOSIS (GK) = 0.355
 PROBABILITY = 0.25

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

FRACTION	REF LIMIT	.90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	4190.000	3800.000 - 4500.00
.975	10980.000	9800.000 - 13100.00

PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS

FRACTION	REF LIMIT	.90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	4243.515	4065.194 - 4432.394
.975	10606.430	10165.800 - 11060.810

TRANSFORMATION DETAILS

MEAN OF ORIGINAL DATA	= 6938.1800
ST. DEV. OF ORIGINAL DATA	= 1717.79500
PARAMETER OF EXPO-TRANSFORM	= -0.24038
MEAN OF EXPO-TRANSFORMED DATA	= -0.11555
ST. DEV. OF EXPO-TRANSFORMED DATA	= 0.96877
SKWNESS OF EXPO-TRANSFORMED DATA	= 0.00889
KURTOSIS OF EXPO-TRANSFORMED DATA	= -0.62418
PARAMETER OF MODUL-TRANSFORM	= 1.56340
MEAN OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= -0.00379
ST. DEV. OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 1.34715
SKWNESS OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 0.07880
KURTOSIS OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 0.00866
ANDERSON-DARLING A-SQUARE	= 0.28500
PROBABILITY OF A-SQUARE	= 1.00000

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM	PORCENTAJE																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 4265.000	4	4	.023	.023	=====																		
2 4730.00	10	14	.058	.082	=====																		
3 5195.00	14	28	.082	.164	=====																		
4 5660.00	19	47	.111	.275	=====																		
5 6125.00	16	63	.094	.368	=====																		
6 6590.00	14	77	.082	.450	=====																		
7 7055.00	15	92	.088	.538	=====																		
8 7520.00	19	111	.111	.649	=====																		
9 7985.00	13	124	.076	.725	=====																		
10 8450.00	17	141	.099	.825	=====																		
11 8915.00	11	152	.064	.889	=====																		
12 9380.00	5	157	.029	.918	=====																		
13 9845.00	7	164	.041	.959	=====																		
14 10313.00	1	165	.006	.965	=====																		
15 10775.00	2	167	.012	.977	=====																		
16 11240.00	1	168	.006	.982	=====																		
17 11705.00	1	169	.006	.988	=====																		
18 12170.00	1	170	.006	.994	=====																		
19 12635.00	0	170	.000	.994	=====																		
20 13100.00	1	171	.006	1.000	=====																		

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM	PORCENTAJE																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 -3.020	1	1	.006	.006	=====																		
2 -2.645	3	4	.018	.023	=====																		
3 -2.270	2	6	.012	.035	=====																		
4 -1.896	8	14	.047	.082	=====																		
5 -1.521	11	25	.064	.146	=====																		
6 -1.146	9	34	.053	.199	=====																		
7 -0.771	17	51	.099	.298	=====																		
8 -0.397	12	63	.070	.368	=====																		
9 -0.022	19	82	.111	.480	=====																		
10 0.352	16	98	.094	.573	=====																		
11 0.727	25	123	.146	.719	=====																		
12 1.102	14	137	.082	.801	=====																		
13 1.476	14	151	.082	.883	=====																		
14 1.851	6	157	.035	.918	=====																		
15 2.226	7	164	.041	.959	=====																		
16 2.601	1	165	.006	.965	=====																		
17 2.975	3	168	.018	.982	=====																		
18 3.350	1	169	.006	.988	=====																		
19 3.725	1	170	.006	.994	=====																		
20 4.100	1	171	.006	1.000	=====																		

TABLA 5

HEMOGLOGINA SEXO MASCULINO

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA

SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

```

PARAMETER ESTIMATED
OUTLIER KILL SELECTOR= 1
NUMBER OF VALUES = 80
SIGNIFICANT DIGIT = 0.1000

DELETION OF OUTLIERS:
OUTLIERS = 1.4000
SUMMARY = 1 OUTLIERS DELETED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
A-SQUARE STATISTIC= 0.954
PROBABILITY= .002

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
W-SQUARE STATISTIC= 0.163
PROBABILITY= .002

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
DMAX STATISTIC= .137
PROBABILITY= .00

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
COEFFICIENT OF SKEWNESS (GS)= -0.414
PROBABILITY= .12
COEFFICIENT OF KURTOSIS (GK)= -0.24
PROBABILITY= .76

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:
***** RVBONO/RVNIAR WARNING. CONFIDENCE INTERVALS UNDEFINED
FRACTION REF LIMIT 90 CONFIDENCE INTERVAL
025 13.600 ***** - *****
975 18.700 ***** - *****

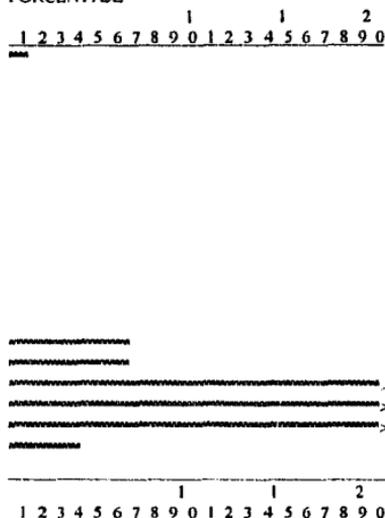
PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS
FRACTION REF LIMIT 90 CONFIDENCE INTERVAL
025 13.712 13.186 - 14.204
975 18.344 18.055 - 18.623

TRANSFORMATION DETAILS
MEAN OF ORIGINAL DATA = 16.27595
ST. DEV. OF ORIGINAL DATA = 1.17846
PARAMETER OF EXPD-TRANSFORM = 0.14826
MEAN OF EXPD-TRANSFORMED DATA = 0.07210
ST. DEV. OF EXPD-TRANSFORMED DATA = 0.98509
SKEWNESS OF EXPD-TRANSF. DATA = -0.00853
KURTOSIS OF EXPD-TRANS. DATA = -0.00339
PARAMETER OF MODU-TRANSFORM = 0.99558
MEAN OF MODU-TRANSFORMED DATA = 0.00605
ST. DEV. OF MODU-TRANSFORMED DATA = 0.99764
SKEWNESS OF MODU-TRANSF. DATA = -0.00924
KURTOSIS OF MODU-TRANSF. DATA = -0.00888
ANDERSON-DARLING A-SQUARE = 0.58400
PROBABILITY OF A-SQUARE = 0.13000
    
```

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 2.300	1	1	.013	.013
2 3.100	0	1	.000	.013
3 4.000	0	1	.000	.013
4 4.900	0	1	.000	.013
5 5.700	0	1	.000	.013
6 6.600	0	1	.000	.013
7 7.500	0	1	.000	.013
8 8.300	0	1	.000	.013
9 9.200	0	1	.000	.013
10 10.100	0	1	.000	.013
11 10.900	0	1	.000	.013
12 11.800	0	1	.000	.013
13 12.600	0	1	.000	.013
14 13.500	0	1	.000	.013
15 14.400	7	8	.087	.100
16 15.200	7	15	.087	.188
17 16.100	17	32	.213	.400
18 17.000	27	59	.338	.738
19 17.800	17	76	.213	.950
20 18.700	4	80	.050	1.000

PORCENTAJE



HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 13.900	4	4	.051	.051
2 14.100	0	4	.000	.051
3 14.400	3	7	.038	.089
4 14.600	3	10	.038	.127
5 14.900	0	10	.000	.127
6 15.100	2	12	.025	.152
7 15.400	8	20	.101	.253
8 15.600	0	20	.000	.253
9 15.900	11	31	.139	.392
10 16.200	0	31	.000	.392
11 16.400	12	43	.152	.544
12 16.700	2	45	.025	.570
13 16.900	13	58	.165	.734
14 17.200	3	61	.038	.772
15 17.400	9	70	.114	.886
16 17.700	1	71	.013	.899
17 17.900	4	75	.051	.949
18 18.200	1	76	.013	.962
19 18.400	0	76	.000	.962
20 18.700	3	79	.038	1.000

PORCENTAJE



TABLA 6

HEMATOCRITO SEXO MASCULINO

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA

SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

PARAMETROS EJECUTADOS.

OUTLIER KILL SELECTOR= 1
 NUMBER OF VALUES = 80
 SIGNIFICANT DIGIT = 0.1000

DETECTION OF OUTLIERS

SUMMARY 0 OUTLIERS DETECTED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION.

A-SQUARE STATISTIC= 0.982
 PROBABILITY= 0.01

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION.

W-SQUARE STATISTIC= 0.155
 PROBABILITY= 0.02

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION.

DMAX STATISTIC= .111
 PROBABILITY= 02

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION.

COEFFICIENT OF SKEWNESS (G3)= -0.374
 PROBABILITY= 015
 COEFFICIENT OF KURTOSIS (G4)= 0.433
 PROBABILITY= .27

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS.

-----> RVHINO/VNPAR WARNING: CONFIDENCE INTERVALS UNDEFINED.

FRACTION	REF LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	43.000	*****
.975	58.950	*****

PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS.

FRACTION	REF LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	42.881	41.128 - 44.484
.975	57.249	56.184 - 58.318

TRANSFORMATION DETAILS

MEAN OF ORIGINAL DATA	= 50.66251
ST. DEV. OF ORIGINAL DATA	= 3.55052
PARAMETER OF EXP(O)-TRANSFORM	= 0.11145
MEAN OF EXP(O)-TRANSFORMED DATA	= 0.05447
ST. DEV. OF EXP(O)-TRANSFORMED DATA	= 0.98977
SKEWNESS OF EXP(O)-TRANSF. DATA	= 0.00775
KURTOSIS OF EXP(O)-TRANSF. DATA	= 0.47354
PARAMETER OF MODUL-TRANSFORM	= 0.69922
MEAN OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 0.00269
ST. DEV. OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 0.85174
SKEWNESS OF MODUL-TRANSF. DATA	= -0.03833
KURTOSIS OF MODUL-TRANSF. DATA	= -0.00502
ANDERSON-DARLING A-SQUARE	= 0.65200
PROBABILITY OF A-SQUARE	= 0.09000

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 41.900	1	1	.013	.013
2 42.800	0	1	.000	.013
3 43.700	3	4	.038	.050
4 44.600	2	6	.025	.075
5 45.500	1	7	.013	.087
6 46.400	3	10	.038	.125
7 47.300	3	13	.038	.162
8 48.200	5	18	.063	.225
9 49.100	9	27	.112	.338
10 50.000	8	35	.100	.438
11 50.900	0	35	.000	.438
12 51.800	9	44	.112	.550
13 52.700	11	55	.138	.688
14 53.600	8	63	.100	.788
15 54.500	12	75	.150	.938
16 55.400	1	76	.013	.950
17 56.300	0	76	.000	.950
18 57.200	2	78	.025	.975
19 58.100	0	78	.000	.975
20 59.000	2	80	.025	1.000

PORCENTAJE



HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 -1.749	1	1	.013	.013
2 -1.546	3	4	.038	.050
3 -1.343	2	6	.025	.075
4 -1.140	1	7	.013	.087
5 -0.936	3	10	.038	.125
6 -0.733	3	13	.038	.162
7 -0.530	5	18	.063	.225
8 -0.327	9	27	.112	.338
9 -0.124	8	35	.100	.438
10 0.079	9	44	.112	.550
11 0.282	0	44	.000	.550
12 0.485	11	55	.138	.688
13 0.688	8	63	.100	.788
14 0.892	12	75	.150	.938
15 1.095	0	75	.000	.938
16 1.298	1	76	.013	.950
17 1.501	0	76	.000	.950
18 1.704	2	78	.025	.975
19 1.908	0	78	.000	.975
20 2.111	2	80	.025	1.000

PORCENTAJE

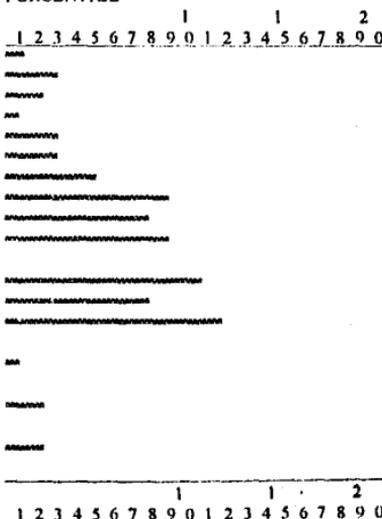


TABLA 7

**CONCENTRACION MEDIA DE HEMOGLOBINA GLOBULAR SEXO MASCULINO
TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA**

SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

PARAMETROS EJECUTADOS

OUTLIER KILL SELECTOR= 1
NUMBER OF VALUES = 80
SIGNIFICANT DIFF = 0.1000

DELETION OF OUTLIERS:

SUMMARY 0 OUTLIERS DELETED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

A-SQUARE STATISTIC= 5.733
PROBABILITY= .00

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

W-SQUARE STATISTIC= 0.981
PROBABILITY= .00

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

DMAX STATISTIC= 217
PROBABILITY= .00

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:

COEFFICIENT OF SKWNESS (GS)= -0.498
PROBABILITY= .06
COEFFICIENT OF KURTOSIS (GK)= -3.51
PROBABILITY= .61

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

***** RVIHNO/RVNP/AR WARNING: CONFIDENCE INTERVALS UNDEFINED

FRACTION	REF LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	30.025	***** - *****
.975	33.000	***** - *****

PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS

FRACTION	REF LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	30.574	30.375 - 30.776
.975	33.225	33.148 - 33.294

TRANSFORMATION DETAILS:

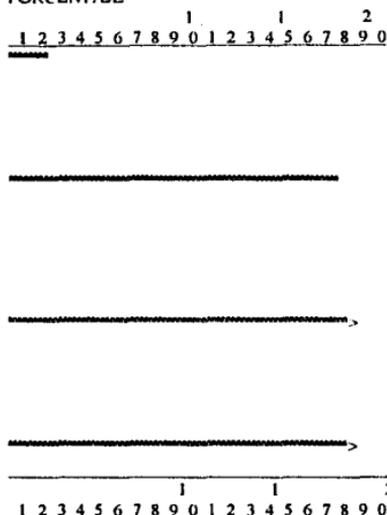
MEAN OF ORIGINAL DATA	= 32.09999
ST DEV OF ORIGINAL DATA	= 0.78917
PARAMETER OF EXPO-TRANSFORM	= 0.21959
MEAN OF EXPO-TRANSFORMED DATA	= 0.14244
ST DEV OF EXPO-TRANSFORMED DATA	= 0.97435
SKWNESS OF EXPO-TRANSF DATA	= 0.06770
KURTOSIS OF EXPO-TRANSF DATA	= -1.13882
PARAMETER OF MODUL-TRANSFORM	= 2.74330
MEAN OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 0.05772
ST DEV OF MODUL-TRANSFORMED DATA	= 2.55317
SKWNESS OF MODUL-TRANSF DATA	= -0.52364
KURTOSIS OF MODUL-TRANSF DATA	= 0.00332
ANDERSON-DARLING A-SQUARE	= 5.63300
PROBABILITY OF A-SQUARE	= 0.00000

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 30.100	2	2	.025	.025
2 30.300	0	2	.000	.025
3 30.400	0	2	.000	.025
4 30.600	0	2	.000	.025
5 30.700	0	2	.000	.025
6 30.900	0	2	.000	.025
7 31.000	15	17	.188	.213
8 31.200	0	17	.000	.213
9 31.300	0	17	.000	.213
10 31.500	0	17	.000	.213
11 31.600	0	17	.000	.213
12 31.800	0	17	.000	.213
13 31.900	0	17	.000	.213
14 32.100	36	53	.450	.663
15 32.200	0	53	.000	.663
16 32.400	0	53	.000	.663
17 32.500	0	53	.000	.663
18 32.700	0	53	.000	.663
19 32.800	0	53	.000	.663
20 53.000	27	80	.338	1.000

PORCENTAJE



HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM
1 -6.768	2	2	.025	.025
2 -6.254	0	2	.000	.025
3 -5.740	0	2	.000	.025
4 -5.226	0	2	.000	.025
5 -4.712	0	2	.000	.025
6 -4.198	0	2	.000	.025
7 -3.684	0	2	.000	.025
8 -3.170	15	17	.188	.213
9 -2.656	0	17	.000	.213
10 -2.142	0	17	.000	.213
11 -1.628	0	17	.000	.213
12 -1.114	0	17	.000	.213
13 -0.600	0	17	.000	.213
14 -0.086	36	53	.450	.663
15 0.427	0	53	.000	.663
16 0.941	0	53	.000	.663
17 1.455	0	53	.000	.663
18 1.969	0	53	.000	.663
19 2.483	0	53	.000	.663
20 2.997	27	80	.338	1.000

PORCENTAJE

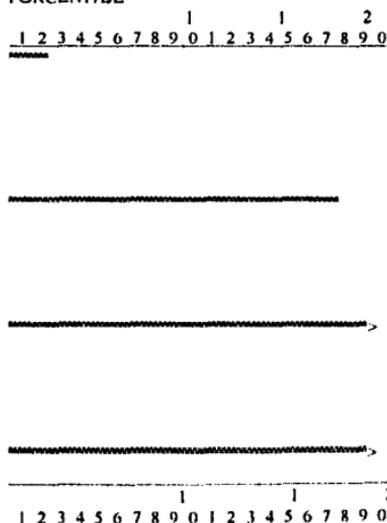


TABLA 8

LEUCOCITOS SEXO MASCULINO
 TRATAMIENTO ESTADISTICO DE VALORES DE REFERENCIA
 SE USARON LOS METODOS RECOMENDADOS IFCC

PARAMETROS EJECUTADOS:
 OUTLIER KILL SELECTOR= 1
 NUMBER OF VALUES = 80
 SIGNIFICANT DIGIT = 0.1000

DETECTION OF OUTLIERS:
 SUMMARY: 0 OUTLIERS DELETED

ANDERSON-DARLING TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 A-SQUARE STATISTIC= 0.621
 PROBABILITY= .10

CRAMER-VON MISES TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 W-SQUARE STATISTIC= 0.076
 PROBABILITY= .100

KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 DMAX STATISTIC= 0.84
 PROBABILITY= 1.00

COEFFICIENTS-BASED TEST FOR GAUSSIAN DISTRIBUTION:
 COEFFICIENT OF SKEWNESS (GS)= 0.792
 PROBABILITY= .00
 COEFFICIENT OF KURTOSIS (GK)= 1.429
 PROBABILITY= .03

NON-PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS:

FRACTION	RVHINO/RVNP	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	5000.00	***** - *****
.975	10775.00	***** - *****

PARAMETRIC DETERMINATION OF REFERENCE LIMITS

FRACTION	REF LIMIT	90 CONFIDENCE INTERVAL
.025	3808.662	4569.818 - 5066.919
.975	10543.600	9913.306 - 11222.150

TRANSFORMATION DETAILS

MEAN OF ORIGINAL DATA	= 7198.12600
ST. DEV. OF ORIGINAL DATA	= 1531.92600
PARAMETER OF EXPONENTIAL TRANSFORM	= -0.25810
MEAN OF EXPONENTIAL TRANSFORMED DATA	= -0.12162
ST. DEV. OF EXPONENTIAL TRANSFORMED DATA	= 0.95696
SKEWNESS OF EXPONENTIAL TRANSFORMED DATA	= 0.06037
KURTOSIS OF EXPONENTIAL TRANSFORMED DATA	= -0.48130
PARAMETER OF MODULUS TRANSFORM	= 1.41174
MEAN OF MODULUS TRANSFORMED DATA	= -0.06634
ST. DEV. OF MODULUS TRANSFORMED DATA	= 1.24385
SKEWNESS OF MODULUS TRANSFORMED DATA	= 0.09397
KURTOSIS OF MODULUS TRANSFORMED DATA	= 0.00435
ANDERSON-DARLING A-SQUARE:	= 0.54100
PROBABILITY OF A-SQUARE:	= 1.00000

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM	PORCENTAJE																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 5115.00	7	7	.087	.087																		
2 5530.00	8	15	.100	.188																		
3 5945.00	4	19	.050	.237																		
4 6360.00	5	24	.063	.300																		
5 6775.00	7	31	.087	.387																		
6 7190.00	8	39	.100	.488																		
7 7605.00	15	54	.188	.675																		
8 8020.00	5	59	.063	.738																		
9 8435.00	7	66	.087	.825																		
10 8850.00	4	70	.050	.875																		
11 9265.00	1	71	.013	.887																		
12 9680.00	6	77	.075	.962																		
13 10095.0	1	78	.013	.975																		
14 10510.0	0	78	.000	.975																		
15 10925.0	1	79	.013	.988																		
16 11340.0	0	79	.000	.988																		
17 11755.0	0	79	.000	.988																		
18 12170.0	0	79	.000	.988																		
19 12585.0	0	79	.000	.998																		
20 13000.0	1	80	.013	1.000																		

HISTOGRAMA

LIM. SUP.	N	NACUM	FREC	ACUM	PORCENTAJE																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 -2.302	1	1	.013	.013																		
2 -1.986	6	7	.075	.087																		
3 -1.670	1	8	.013	.100																		
4 -1.354	7	15	.087	.188																		
5 -1.038	3	18	.038	.225																		
6 -0.722	6	24	.075	.300																		
7 -0.406	1	25	.013	.335																		
8 -0.090	8	33	.100	.412																		
9 0.225	10	43	.125	.538																		
10 0.541	13	56	.162	.700																		
11 0.858	3	59	.038	.738																		
12 1.174	9	68	.112	.850																		
13 1.490	3	71	.038	.887																		
14 1.806	4	75	.050	.938																		
15 2.122	3	78	.038	.975																		
16 2.438	0	78	.000	.975																		
17 2.754	1	79	.013	.988																		
18 3.070	0	79	.000	.988																		
19 3.386	0	79	.000	.988																		
20 3.702	1	80	.013	1.000																		

5 DISCUSION DE RESULTADOS

Es importante hacer hincapié antes de comenzar esta discusión, que para obtener estos resultados se llevó a cabo un control de calidad tanto interno como externo, teniendo el debido cuidado en el material, equipo y reactivos utilizados, en cuanto a su calibración (espectrofotómetro, pipetas, centrifuga), limpieza (material y equipo), y manejo de métodos y reactivos. El control externo se llevó a cabo por PECEL (Programa de Evaluación de la Calidad Entre Laboratorios).

Como se aprecia en los cuadros 1, 3, 5, 7, los valores de los parámetros estudiados (Hb, Hto, CMHG, Leucocitos), no difieren entre edades. En cambio hay diferencias en las concentraciones de hemoglobina y hematocrito entre hombres y mujeres.

Al estudiar las diferencias mediante el análisis de varianza de cada parámetro estudiado en cuanto a edad y sexo (cuadros 2,4,6,8), se aprecia que en todos los parámetros, con relación a la edad se obtuvo una $P > 0.05$ resultando estadísticamente no significativa, en cambio entre los sexos se obtuvo una $P < 0.05$ que es estadísticamente significativa, es decir, que si hay diferencia entre sexos. Tomando en cuenta estos resultados, se agruparon los datos de cada sexo sin importar la edad, con la finalidad de establecer los valores de referencia correspondientes.

Para decidir si se utiliza el método paramétrico o no paramétrico al establecer los valores de referencia, es necesario saber si la distribución es gaussiana o no gaussiana, ya que se utiliza el método paramétrico en el primer caso y no paramétrico en el segundo. Las pruebas de bondad de ajuste a la distribución Gaussiana permiten decidir el tipo de valores de referencia que conviene establecer. Para esta prueba estadística, la hipótesis nula es: no hay diferencia entre la distribución observada y la gaussiana ($P > 0.05$) y la hipótesis alternativa es: si hay diferencia entre la distribución observada y la gaussiana ($P < 0.05$)⁷.

El programa de computo que desarrollo el Dr. Solberg²⁰ utiliza las pruebas de bondad de ajuste a la distribución Gaussiana de: Anderson Darling, Cramer-Von Mises, Kolmogorov-Smirnov. El programa también realiza una transformación exponencial de las frecuencias y con los datos transformados prueba nuevamente el ajuste a la distribución Gaussiana. Así, cuando la distribución de los datos originales o transformados es Gaussiana, se establecieron en los cuadros 9 y 10. En el caso de las mujeres, la hemoglobina, el hematocrito, y la CMHG la distribución es no Gaussiana, pero en los leucocitos si lo es (tablas 1-4). En el sexo masculino, la hemoglobina, el hematocrito y los leucocitos presentan una distribución Gaussiana, y la CMHG no (tablas 5-8).

Como se puede apreciar en los cuadro 9 y 10 los valores de referencia obtenidos en este trabajo son diferentes a los que se utilizan actualmente en la U.M.F No. 75 que son tomados del manual de IMSS, la diferencia es significativa estadísticamente.

En los cuadros 9 y 10 se puede observar que hay similitudes y diferencias entre los valores de referencia obtenidos en este trabajo y los que actualmente se utilizan en la U.M.F No. 75 que son los que señala el manual de IMSS. Entre las similitudes se puede señalar que los valores de hemoglobina hematocrito son menores en mujeres que en los hombres. En cambio la principal diferencia es que en el manual del IMSS se señalan valores idénticos en CMHG y leucocitos entre los dos sexos, y en este trabajo se obtienen valores diferentes para cada sexo.

6 CONCLUSIONES**6.1 SEXO FEMENINO**

En el sexo femenino la concentración de hemoglobina presentó diferencias significativas en cuanto al sexo masculino pero no en la edad. La distribución que presentó fue de tipo no Gaussiano ($P < 0.05$), por lo tanto se establecieron valores de referencia no paramétricos que son:

12.3 - 16.2 mg/dl

El porcentaje de hematocrito no presentó diferencias significativas en la edad. La distribución que presentó fue de tipo no Gaussiano ($P < 0.05$), por lo tanto se establecieron valores de referencia no paramétricos que son:

37.4 - 50.1 %

El porcentaje CMHG no presentó diferencias significativas en la edad. La distribución que presentó fue de tipo no Gaussiano ($P < 0.05$), por lo tanto se establecieron Valores de Referencia no paramétricos que son:

29.4 - 33 %

En los leucocitos no presentó diferencias significativas en cuanto a la edad. La distribución que presentó fue de tipo Gaussiana ($P > 0.05$), por lo tanto se establecieron valores de referencia paramétricos que son:

4243 - 10,606 / mm³

6.2 SEXO MASCULINO

En el caso de los hombres estos no presentaron diferencias significativas en cuanto a la edad, en todos sus parámetros. En hemoglobina su distribución fue de tipo Gaussiano ($P < 0.05$), por lo tanto se establecieron valores de referencia paramétricos que son:

13.7 - 18.3 mg/dl

El hematocrito su distribución fue de tipo Gaussiano ($P < 0.05$), por lo tanto se establecieron valores de referencia paramétricos que son:

42.8 - 57.2 %

La CMHG su distribución fue de tipo no Gaussiano ($P > 0.05$), por lo tanto se establecieron valores de referencia no paramétricos que son:

30.5 - 33.2 %

Los leucocitos la distribución obtenida es Gaussiana ($P < 0.05$), por lo tanto se establecieron valores de referencia paramétricos que son :

4809 - 10544 / mm³

Los valores de referencia obtenidos para hemoglobina, hematocrito, CMHG son mayores en el caso del sexo masculino que en el sexo femenino. Esto coincide con los diferentes valores que se dan en diversas bibliografías y manuales. En el caso de los leucocitos se mantienen con diferencias menos significativas tanto para hombres como para mujeres.

En virtud de que los valores de referencia obtenidos en este trabajo fueron obtenidos por lineamientos establecidos internacionalmente y que corresponden a la población derechohabiente de la U.M. F. No. 75 (IMSS), resultan más convenientes que los utilizados actualmente, de los que se desconoce el origen y método de estudio.

7 APENDICE**7.1 PREPARACION DE DISOLUCIONES****1.- EDTA al 10%.**

EDTA..... 10 g
Agua destilada c.b.p..... 100 ml.

2.-Solución diluyente de Drabkin.

Ferricianuro de potasio..... 0.20 g
Cianuro de potasio..... 0.05 g
Bicarbonato de sodio..... 1.00 g
Agua destilada c.b.p1000.00 ml.

3.- Líquido de turk (solución de ácido acético al 2%).

Acido acético glacial..... 2 ml
Solución acuosa de violeta
de genciana al 1%..... 1 ml
Agua destilada c.b.p100 ml

7.2 TABLA DE ABREVIATURAS

ALA	Acido Delta Amino Levulinico
CMHG	Concentracion Media De Hemoglobina Globular.
CHCM	Concentracion De Hemoglobina Corpuscular Media.
CC	Control De Calidad
CO₂	Bioxido De Carbono
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
FAB	Franco Americano Britanico
G-6-PD	Glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobina Fetal
HbA	Hemoglobina Anormal
HbC	Hemoglobina C Variante de la Cadena β.
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica.
L₁	Leucemia Tipo 1
L₂	Leucemia Tipo 2
L₃	Leucemia tipo 3
LLA	Leucemia Linfocitica aguda (Linfoblastica)
LMA	Leucemia mieloblastica Aguda
LGC	Leucemia granulocitica crónica
LLC	Leucemia Linfocitica Crónica
O₂	Oxigeno
U.M.F	Unidad de Medicina Familiar
VR	Valores de Referencia
Vit₆	Vitamina B ₆

8 BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alva, E. S., Cadena G.M., García H.M. y Sánchez C.J. "Valores de referencia para glucosa plasmática, Efecto del sexo la edad y el embarazo" *Acta. Bioquim. Clin. Latinoamericana*. 1988;22(4): 499-507
- 2.- Bello Ch. F., "IMSS U.M.F No. 75. Diagnóstico de la salud de la colonia Licenciado Benito Juárez Cd. Neza. Edo. Méx." Noviembre 1994.
- 3.- Solberg, H.E.; Recomendación Aprobada (1986) sobre la teoría de los Valores de Referencia. Parte 1. "Concepto de los Valores de Referencia". *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 1988; 22: 297-303.
- 4.- Pettelerc, C.; Solberg, H.E., Recomendación Aprobada (1987) Sobre la teoría de los Valores de Referencia. Parte 2. "Selección de los individuos para los Valores de Referencia", *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 1988; 22: 443-450.
- 5.- Solberg, H.E. ; Recomendación Aprobada en 1988 sobre teorías de los Valores de Referencia. Parte 3. "Preparación de individuos y obtención de especímenes para la producción de los Valores de Referencia", *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 1988;22: 603-610.
- 6.- Solberg, H.E. y Stamm, D., "La teoría de los Valores de Referencia. Parte 4. Control de la variación Analítica en la producción, Transferencia y Aplicación de los Valores de Referencia", *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 1992; 24: 105-110.
- 7.- Alva, E. S., Benito M. C., "Programa de evaluación de la calidad de los laboratorios. I.- Diagnostico del funcionamiento de fotómetros", *LABORAT - ACTA* , 2 1991; 3: 17-21.
- 8.- Pazzol, L., V. de Jiménez, V., Gómez A. F., A; Canase, A., M. de Thomson, N., Velázquez, G., "Manual de Control en Química Clínica. Principios de control de Calidad en Química Clínica". EFACIM 1991.

- 9.- Solberg, H. E., Recomendación Aprobada (1987) Sobre Teoría de los Valores de Referencia Parte 5 . "Tratamiento estadístico sobre los Valores de Referencia obtenidos; Determinación de límites de Referencia", *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 1988; 22: 453-471.
- 10.- Marques de Cantú M.J., "Probabilidad y Estadística, para Ciencias Químico Biológicas", la Ed. México: Editorial UNAM, 1988. paginas 341-347.
- 11.- Dybkar, R., Solberg H.E., Recomendación Aprobada (1987) en la Teoría de los Valores de Referencia . Parte 6. "Preparación de los Valores observados relacionados con los Valores de Referencia", *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 1988; 22:613-620.
- 12.- Williams, J. W., Hematología Pediátrica, Tomo 1. 2a Ed . Barcelona. Editorial Salvat. 1983.paginas 62-67.
- 13.- Tood, Sanford, Davidsohn, "Diagnostico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio", Tomo 1. 8a Edición. Barcelona. Editorial Salvat. 1988. paginas 777-871.
- 14.- Rapaport, "Introducción a la hematología", 2a edición. México. Editorial Salvat. 1988.paginas 1-208
- 15.- Hoffbrand, A.V., Pettit, J. E., "Hematología Básica", Editorial Limusa, 1991. paginas 13-20.
- 16.-Lynch, R.M., "Métodos de Laboratorio". 2a . Ed. México Editorial Interamericana, 1977.paginas 645-788.
- 17.- Manual de Practicas del Seguro Social. (IMSS). 1993
- 18.- Gralnick, H. R., Galtond, et al, "Clasification of accute leukemia", *Ann. Inter. Med.*, 1977; 87:740-753
- 19.-Garfield, E.; "Style in Cited References", *Essays of an Information Scientist* 1978; 11:
- 20.-Solberg, H. E.; "A guide to IFCC Recommendations on Refernce Values", *JIFCC* 1993; 5 : 160-164.0

BIBLIOGRAFIA

- 21.-Solberg H.E. "REFVAL. 1983. Technical Report". N-Oslo 1, Norway: Dept. of Clinical Chemistry, Rikshospitalet.
- 22.- Loria A. "Programa INS de Control de Calidad", uso de una estrategia de programa interno. *Rev. Invest. Clin. México*. 1988;40:317-323

- 21.-Solberg H.F. "REFVAL. 1983. Technical Report". N-Oslo I, Norway: Dept. of Clinical Chemistry, Rikshospitalet.
- 22.- Loria A. "Programa INS de Control de Calidad", uso de una estrategia de programa interno. *Rev. Invest. Clin. México*. 1988;40:317-323