



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

**DETERMINACIÓN DE VALORES DE REFERENCIA HEMATOLÓGICOS EN
ADULTOS MEXICANOS DERECHOHABIENTES DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI “Dr. BERNARDO SEPÚLVEDA”.**

TESINA

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA**

EN:

BIOQUÍMICA CLÍNICA

PRESENTA:

Q.F.B. ALEJANDRA ARELY LÓPEZ NEGRETE

TUTORA:

M.A.S.S. MIRIAM SUSANA CRUZ GÓMEZ



FACULTAD DE QUÍMICA

Ciudad Universitaria., CDMX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Jurado asignado:

Presidente: Dra. Marta Menjivar Iraheta

Vocal: M en C Luis Manuel Perea Mejía

Secretario: Dra. Barbara Itzel Peña Espinoza

Vocal: Dr. Hugo Antonio Hernández Pérez

Vocal: Dra. Verónica Viñuela Berni

Trabajo realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Instituto Mexicano del Seguro Social. Dentro del laboratorio central en el área de hematología.

Asesor del Tema: M.A.S.S. Miriam Susana Cruz Gómez

Sustentante: Q.F.B. Alejandra Arely López Negrete

AGRADECIMIENTOS.

En este apartado quiero expresar mi sincero agradecimiento a las instituciones y personas que contribuyeron a la culminación del presente trabajo.

Quiero agradecer en primer lugar a las instituciones que me han recibido para hacer posible la realización de este proyecto, como son la **Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México** y el **Hospital de Especialidades del CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social**.

Muy especialmente a mi tutora y directora de tesis la **Maestra en Administración de Sistemas de Salud Miriam Cruz Gómez**, por el tiempo y dedicación brindados durante la realización de este trabajo y porque gracias a su orientación y soporte crítico se llega a la culminación del presente.

Al **Maestro en Administración** y docente del departamento de matemáticas de la Facultad de Química de la UNAM **Efrén Pérez Vázquez**, por la guía y revisión en el tratamiento numérico de los datos estadísticos.

A la **Química Farmacéutica Bióloga Patricia Nava Rosales** del laboratorio de hematología del HE del CMN SXXI del IMSS, por su incondicional ayuda y enseñanza sobre los procesos en el área durante mi estancia en la institución mencionada que aportó conocimientos para la obtención del presente trabajo.

Finalmente, un agradecimiento a las **Doctoras Bárbara Peña y Marta Menjívar** coordinadoras de la Especialidad en Bioquímica Clínica, porque gracias a las exigencias hacia nosotros, nos incitan a terminar trabajos de calidad y en el tiempo establecido.

Cabe mencionar también a la **Doctora Isabel Castillo Mercado** del servicio de banco de sangre del CMN SXXI del IMSS por el apoyo brindado.

DEDICATORIAS

ABREVIATURAS

CHCM. - Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

CLSI. - Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio

CMN. - Centro Médico Nacional

DE. – Desviación estándar

dL. – Decilitro

Dr.- Doctor

g. - Gramo

Hb. - Hemoglobina

HCM. - Hemoglobina Corpuscular Media

HCT. - Hematocrito

HE.- Hospital de Especialidades

IFCC. - Federación Internacional de Química Clínica.

IQR. - Rango intercuartílico

PQ. - Plaquetas

RBC. - células sanguíneas rojas

SSA. - Secretaría de Salud

SXXI. - Siglo veintiuno

UMAE. – Unidad Médica de Alta Especialidad

VCP. - Volumen Corpuscular Medio

VR. – Valores de referencia

WBC. - Células sanguíneas blancas

μl. – Microlitro

RESUMEN

La interpretación correcta de los resultados de laboratorio depende en forma significativa del valor de referencia suministrado en el reporte del laboratorio, a pesar de que los fabricantes proveen valores de referencia en las instrucciones del ensayo, es responsabilidad del laboratorio verificar y determinar si dichos valores son los apropiados para la población que se está analizando, como es el caso de la población de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, datos que toman relevancia dado que hoy día se considera que el 80% del establecimiento de un diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento de alguna alteración fisiológica se basa en los resultados de laboratorio **(1)**.

El presente estudio tuvo como objetivo establecer los valores de referencia hematológicos específicos para los asistentes al laboratorio central de la UMAE/HE del CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” a partir de una población mexicana derechohabiente de dicho hospital. Para lo cual los datos fueron puestos a prueba de normalidad utilizando gráficos de boxplot, posterior a esto se estimaron por sexo los valores de referencia de acuerdo con su correspondiente distribución.

Los resultados obtenidos fueron valores de referencia específicos para los derechohabientes que asisten al laboratorio descrito, observándose diferencia interna entre sexo para los parámetros evaluados y diferencias estadísticamente significativas externas al comparar contra los valores de referencia establecidos por el fabricante.

Finalmente se evaluó la transferibilidad de los valores de referencia propuestos para el Hospital de Especialidades, dando como resultado la aceptación para ser transferidos al laboratorio.

Basado en lo anterior se concluyó que diversos factores modifican los procesos fisiológicos de cada conjunto poblacional, haciendo necesario el establecimiento de los valores de referencia específicos para cada laboratorio y las características de los usuarios asistentes.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
3. JUSTIFICACIÓN	9
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
5. HIPÓTESIS	10
6. OBJETIVO GENERAL	11
6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
7. MATERIALES Y MÉTODOS	12
7.1. Tipo de estudio.	12
7.2. Criterios de inclusión y exclusión.	14
7.3. Análisis estadístico.	16
7.3.1. Valores de referencia.	16
7.3.2. Significancia estadística.....	18
7.3.3. DETERMINACIÓN DE TRANSFERENCIA DE VALORES.....	20
8. DIAGRAMA DE FLUJO	22
9. RESULTADOS	23
9.1. Datos sociodemográficos	23
9.2. Determinación de la normalidad de valores de parámetros evaluados.	23
9.3. Valores de referencia propuestos para el laboratorio del Hospital de Especialidades.	27
9.4. Diferencias significativas. VR. fabricante contra VR. propuestos para la población en estudio.	28
9.5. TRANSFERENCIA DE VALORES DE REFERENCIA	31
9.5.1. RESÚMEN TRANSFERIBILIDAD.....	43
10. DISCUSIÓN	45
11. CONCLUSIONES	53
12. REFERENCIAS	55

1. INTRODUCCIÓN

El laboratorio clínico, como parte del equipo de salud ampliado definido en el Procedimiento para otorgar atención integral a la salud en las Unidades de Medicina Familiar 2250-003-002 **(2)**, emite diariamente miles de resultados de pruebas analíticas y se menciona que cerca del 80% del establecimiento de diagnósticos, seguimiento y/o tratamiento está basado en dicha información por lo cual se considera como herramienta diagnóstica indispensable para la guía en el área clínica **(1, 3)**.

Así, la biimetría hemática perteneciente a uno de los análisis de laboratorio más solicitados, se considera un estudio de rutina y de especialización ya que es uno de los exámenes de los que aportan gran cantidad de información al médico en la evaluación del paciente **(4)** permitiéndole conocer el equilibrio homeostático de la producción de células sanguíneas y en el control de infecciones y/o procesos reumatológicos, así como en el seguimiento de procesos de índole gastrointestinal **(5)**.

Lo anterior nos da una razón por la cual se deben tener bien definidos los valores de referencia que permitan al profesional médico establecer un estado patológico, de mejoría o un estado saludable. Lamentablemente y debido a causas económico-administrativas, muy pocos laboratorios cuentan con valores de referencia definidos para su población meta.

Por las razones mencionadas, se ve la necesidad de establecer valores de referencia para los analitos básicos y determinados por un equipo automatizado que permita proporcionar una mejor herramienta de apoyo diagnóstico para las diferentes especialidades que se atienden diariamente en la UMAE HE del CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

2. MARCO TEÓRICO

La UMAE Hospital de Especialidades, es catalogada como un establecimiento de tercer nivel, según la SSA, quien establece los tres niveles de atención a la salud dependiendo del grado de severidad de su patología y hace mención del tipo de enfermedades que se tratan, como son las de baja prevalencia y alto riesgo. De acuerdo con lo descrito por el Instituto Mexicano del Seguro Social estas son las unidades médicas con mayor capacidad resolutive y personal especializado **(6)**.

Actualmente este hospital recibe, diariamente, pacientes locales y referidos de hospitales de primer y segundo nivel donde previamente ya fueron valorados y no se llegó a un diagnóstico o tratamiento por el tipo de enfermedad que presenta.

El grupo poblacional que se refiere al citado Hospital proviene del centro y sureste del país de Hospitales Generales y Regionales, entre ellos la CDMX, Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Morelos, Hidalgo, Estado de México y Querétaro **(7)**.



Figura 1. Estados con afluencia de pacientes referidos al HE.

Cuevas en su artículo “El Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez y la generación del conocimiento”, refiere que actualmente dicho Hospital cuenta con 429 camas hospitalarias y 23 especialidades y servicios de apoyo, como lo es el laboratorio clínico (7), que diariamente atiende alrededor de 1000 pacientes, entre consulta externa y urgencias, con una productividad diaria promedio de 5000 a 7000 estudios.

De ahí que la especialización del personal de laboratorio es primordial, así como la actualización de este con la intención de un mejor manejo de la alta tecnología con la que cuentan los equipos automatizados instalados cuyo objetivo es proporcionar un resultado preciso, exacto y en poco tiempo para así ayudar al establecimiento y/o

seguimiento de un padecimiento atendido en dicha UMAE por las diferentes especialidades médicas.

Para realizar dichos estudios y llevar a cabo la interpretación de resultados el correcto análisis es esencial para la salud de cualquier paciente y está fuertemente ligado a comparar los resultados obtenidos con los valores de referencia que estén acorde a la población que está siendo analizada en cada establecimiento **(8)**, por ello cada laboratorio debería determinar sus propios valores de referencia, la norma ISO 15189 en la edición del año 2013 indica en el apartado *Intervalos de referencia biológicos o valores de decisión clínica* que “el laboratorio debe definir los intervalos de referencia biológicos..., debe documentar el fundamento de los intervalos de referencia...y debe comunicar esta información a los usuarios” **(9)**. No obstante, son muy pocos los laboratorios clínicos que en la práctica diaria tienen la capacidad suficiente para establecer sus propios valores de referencia, debido a la dificultad de obtener individuos de referencia suficientes y al elevado costo de las mediciones.

Para evitar este problema, la mayoría de los laboratorios siguen la propuesta del CLSI como alternativa, que es la transferencia y revisión de valores de referencia previamente establecidos por guías internacionales o por los fabricantes de los reactivos con los que se realizan los análisis, que consiste en la adaptación de un valor de referencia establecido previamente a otro procedimiento de medida o población diferente **(10)**. Sin embargo, generalmente estos valores corresponden a una población distinta a la mexicana, con estados fisiológicos diferentes y/o son

grupos muy heterogéneos, en los que influyen variables biológicas distintas a los de la población en estudio **(11)**.

En las áreas de hematología específicamente, es importante establecer los valores de referencia para la población específica que acude de manera rutinaria a cada laboratorio, ya que la variabilidad en cada población depende de muchos factores como: el sexo, la edad del paciente, las características fenotípicas y genotípicas de la población, la dieta, la ubicación geográfica (como la altitud) y el método utilizado **(12)**, incluyendo la metodología y los instrumentos empleados. Cada uno de los criterios anteriores se eligen para formar un grupo de referencia a partir de los criterios de inclusión y exclusión que deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades de cada laboratorio.

En el área de hematología perteneciente al laboratorio central de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, no existen estudios para determinar los valores de referencia de los parámetros hematológicos dirigidos al método y equipo analizador utilizado dado el recambio de instrumentación derivado de las contrataciones que se tienen en el mismo, lo que incrementa la necesidad de obtenerlos en cada tiempo, dado que tiene impacto sobre las decisiones clínicas que se toman diariamente durante la atención a los derechohabientes tanto en consulta externa como a los hospitalizados.

Hablando de los factores que afectan la determinación de dichos valores, estos provocan mecanismos compensatorios que el cuerpo busca para adaptarse a los nuevos estados fisiológicos, uno de los principales factores es la zona geográfica

donde radica el paciente que pertenecerá al grupo de referencia debido a la diferencia de alturas existente entre países e incluso entre ciudades **(13, 14)**.

Por otro lado, un factor no biológico que influye en la determinación de los valores de referencia es el equipo analizador que se utilice y el método que emplea para realizarlo **(15)**. En este caso se emplea un analizador hematológico de la marca ROCHE® de SYSMEX serie XN-2000TM, el cual determina los valores mediante citometría de flujo.

En conjunto, los factores biológicos y no biológicos que afectan el proceso de una muestra redundan en la generación o establecimiento de valores de referencia **(16)**, los cuales son definidos como herramientas del laboratorio clínico auxiliares en el proceso de toma de decisiones clínicas, determinados con un procedimiento de medida específico y obtenidos en una población de referencia que cumplen criterios de inclusión y exclusión referentes al tipo de población que se recibe en dicho establecimiento. **(17-18)**.

Se considera que estos criterios son una parte importante del protocolo, puesto que si se definen correctamente aumentan la probabilidad de que el ensayo genere resultados fiables. Además, permiten proteger a los participantes de los efectos perjudiciales y minimizar los riesgos en caso de que los procedimientos sean invasivos o incluyan la ingesta de alguna sustancia **(3)**.

Dichos valores se avalan por un grupo de profesionales por medio de mediciones correctas y conocidas antes de ser liberados, establecidos en la mayoría de los casos a partir de la transferencia de valores proporcionados por el fabricante de

equipos o reactivos o de la literatura científica. Sin embargo, como ya fue mencionado se recomienda el establecimiento de valores propios de acuerdo con la población que atiende cada laboratorio.

La utilidad de estos se describe como herramienta para fines de comparación durante el análisis del sistema de medición en la interpretación de resultados **(19)**, y pueden usarse por diferentes motivos, ya sea que estén asociados a estados de salud u otras condiciones fisiológicas o patológicas, pero, en cualquier caso, permiten relacionar o comparar los datos obtenidos en los análisis de cada paciente para la determinación de decisiones clínicas **(11)**.

Así, el establecimiento de valores de referencia es de gran utilidad para el laboratorio y los resultados que emite. Fuentes-Arderiu refirió en el 2011 que “se pueden establecer valores de referencia biológicos de individuos sanos o afectados de una enfermedad concreta... no obstante, los más usados son los correspondientes a individuos presuntamente sanos” **(20)** para cualquier caso, para el establecimiento de dichos valores es imprescindible considerar las características particulares de la población específica atendida al interior de cada hospital, ya sea presuntamente sana o con alguna afección permitiendo de esta manera realizar una transferencia de valores de referencia considerando los instrumentos disponibles para ello **(20)**.

Finalmente, cabe resaltar que los valores de referencia al ser parámetros biológicos pueden modificarse por diferentes razones, por esto deben ser revisados periódicamente y actualizados o modificados cuando exista la evidencia de que algún

valor ya no corresponde a la población de referencia o que haya un cambio de plataforma de análisis.

3. JUSTIFICACIÓN

Los valores de referencia de una determinación de laboratorio para una población son necesarios e indispensables como guía para que el médico tratante tome la decisión adecuada en el diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento de alguna enfermedad, por lo que es de vital importancia que dichos valores sean representativos de la población tratante dado que existe variación de acuerdo con las personas que acuden a cada laboratorio por la diversificación étnica, zona geográfica, sexo, edad, dieta, etc., **(21)** y pueden estar asociados a estados de buena salud o bien a otros estados fisiológicos dependiendo de la población atendida en cada establecimiento **(11)**. En el caso específico para la UMAE del HE del CMN SXXI los valores de referencia son de gran necesidad pues son referidos a dicho hospital pacientes con alteraciones fisiológicas que requieren atención y evaluaciones médicas especiales a partir de valores de referencias específicos para ellos.

Derivado de lo anterior se justifica la necesidad de establecer los valores de referencia propios para el laboratorio central de la UMAE del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, para los parámetros hemoglobina, hematocrito, eritrocitos, leucocitos, y plaquetas que son básicos en la práctica médica para la evaluación de pacientes en admisión continua y en consultas e interconsultas entre las especialidades.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los valores de referencia vigentes en el reporte de resultados para los parámetros de Hb, HCT, RBC, WBC y PQ son estadísticamente comparables con los propios de la población derechohabiente de la UMAE HE/CMN SXXI?

5. HIPÓTESIS

Los valores de referencia obtenidos a partir de un grupo definido de derechohabientes asistentes al laboratorio central del HE del CMN SXXI muestran discrepancia contra los proporcionados por fabricante, por lo tanto, al determinarse específicamente para dicha población, podrán emplearse como una mejora en la guía para las decisiones clínicas.

6. OBJETIVO GENERAL

Establecer los valores de referencia hematológicos específicos para los asistentes al laboratorio central de la UMAE/HE del CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” a partir de una población mexicana derechohabiente de dicho hospital.

6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 6.1.1** Determinar los valores de referencia en población adulta (18 a 60 años) para los parámetros Hb, HCT, RBC, WBC, PQ.
- 6.1.2.** Identificar diferencias estadísticamente significativas entre los valores proporcionados al laboratorio por el fabricante versus los establecidos con el grupo poblacional de referencia.
- 6.1.3.** Verificar diferencias clínicas existentes por sexo en valores de referencia obtenidos para el Hospital de Especialidades.
- 6.1.4.** Revisar si los valores de referencia producidos para los analitos mencionados son transferibles a la población derechohabiente de la UMAE HE/CMN SXXI.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Tipo de estudio.

La metodología empleada para este trabajo se basó en un estudio retrospectivo. Este tipo de estudios se utilizan los datos existentes para comparar grupos y tiene como objetivo averiguar qué factores u otras asociaciones y relaciones tiene un grupo en común. Se suelen utilizar bases de datos administrativas, historias clínicas, encuestas o entrevistas con pacientes que ya se sabe su estado de salud **(22)**. También se clasifica como estudio de tipo observacional y descriptivo.

Para tal estudio se tomaron de la base de datos los resultados de muestras sanguíneas pertenecientes a derechohabientes de sexo femenino y masculino, con edades entre 18 y 60 años, atendidos durante los meses enero a agosto de 2022 en las instalaciones del laboratorio central de la UMAE HE de la Ciudad de México, a realizarse biometría hemática.

Para este estudio no fue necesario un consentimiento informado firmado por el derechohabiente, dado que se tomaron datos en anonimato y solo se consideró sexo y edad de los datos personales.

La extracción de las muestras a los pacientes se llevó a cabo mediante la técnica de venopunción estándar con el uso de tubos al vacío con anticoagulante EDTA- K₃ y analizadas dentro de los primeros 60 minutos posteriores a la extracción.

El proceso de las muestras en estudio se realizó mediante el método descrito en el manual de funcionamiento del instrumento Sysmex XN-2000 ROCHE® de edición 2012 el cual está basado principalmente en la citometría de flujo, una técnica de análisis celular multiparamétrico donde se hace pasar una suspensión de partículas (generalmente células) alineadas y de una en una por delante de un haz láser focalizado que mide tamaño y complejidad celular, utiliza marcadores fluorescentes que permiten la identificación de células especiales a partir de la incidencia del rayo de luz, posteriormente transforma estas mediciones en señales para ser transmitidas numéricamente al ordenador **(23)**. A su vez divide los análisis en varios métodos:

- Citometría de flujo fluorescente. - con colorante de polimetina para ácidos nucleicos. Los parámetros reportados son leucocitos, basófilos y eritroblastos **(23)**.
- Citometría de flujo fluorescente SAFLAS (algoritmo adaptativo de alarmas de Sysmex basado en el reconocimiento de formas). Se fundamenta en la diferenciación lineal de grupos celulares utilizando forma y posicionamiento de las diferentes agrupaciones celulares. Los parámetros reportados son neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y células inmaduras **(23)**.
- Citometría de flujo fluorescente con colorantes específicos de plaquetas. Específico para conteos bajos de plaquetas empleando un reactivo fluorescente de oxazina que tiñe la superficie del retículo endoplásmico y la mitocondria plaquetaria. Los parámetros reportados con plaquetas por fluorescencia (PLT-F) y fracción de plaquetas inmaduras (IPF) **(23)**.

Para el control de calidad se emplearon controles propios de la marca XN Check para el modelo del analizador. Los parámetros son analizados y validados según los criterios descritos en el programa de evaluación externa de calidad Insigth y Qualitat, cabe destacar que dichos programas se encuentran acreditados en el laboratorio bajo la norma ISO 15189: 2012.

7.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Se realizaron filtros de inclusión y exclusión mostrados en la tabla 1. para seleccionar un grupo de referencia en cuanto a variables específicas para el tipo de población que se atiende en el establecimiento que incluye pacientes con diferentes enfermedades y comorbilidades de acuerdo con recomendaciones para elegir criterios de inclusión para formar un grupo de referencia acorde a la población que está siendo analizada diariamente **(24)**.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para selección del grupo de referencia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Personas adultas (18 a 60 años)	Personas menores de 18 años o mayores de 60.
Residentes de México (al menos seis meses)	Mujeres embarazadas o lactando
Derechohabientes del IMSS referidos a la UMAE HE CMN SXXI. *	Derechohabientes pertenecientes a especialidades de hematología y nefrología.
Derechohabientes atendidos por 1 o más de las 21 especialidades.	Derechohabientes hospitalizados.

* Al ser pacientes referidos a la UMAE HE CMN SXXI, presentan diferentes morbilidades no tratables en otros hospitales.

Una vez establecida la población de sujetos, se aleatorizó el número de muestras mediante el programa de aleatorización dado por el sitio de internet “random.org” desarrollado por la Organización Irlandesa del mismo nombre y que es la recomendación para obtener acomodados aleatorios verdaderos y no pseudoaleatorios como los que se obtienen con programas estadísticos u hojas de cálculo.



The screenshot shows the 'Random Integer Generator' page on the Random.org website. At the top, there is a navigation menu with links for Home, Games, Numbers, Lists & More, Drawings, Web Tools, Statistics, Testimonials, Learn More, and Login. The main heading is 'RANDOM.ORG' in a large, bold, black font, with a search bar and 'True Random Number Service' text to the right. Below the heading, the page title is 'Random Integer Generator'. A descriptive paragraph states: 'This form allows you to generate random integers. The randomness comes from atmospheric noise, which for many purposes is better than the pseudo-random number algorithms typically used in computer programs.' The form is divided into two parts. 'Part 1: The Integers' contains three input fields: 'Generate 500 random integers (maximum 10,000).', 'Each integer should have a value between 1 and 8323 (both inclusive; limits ±1,000,000,000).', and 'Format in 1 column(s)'. 'Part 2: Go!' includes the text 'Be patient! It may take a little while to generate your numbers...' and three buttons: 'Get Numbers', 'Reset Form', and 'Switch to Advanced Mode'.

Figura 2. Programa de aleatorización estadística

Posteriormente se seleccionaron e incluyeron el número de pacientes, la CLSI en su edición 2010 y la IFCC establecen ya el número de muestras a utilizar para la determinación de valores de referencia, mencionan que una $n > 120$ es adecuada para tal estudio si la distribución de los datos resulta ser no paramétrica y una $n > 30$ es la establecida si los datos mantienen distribución paramétrica **(10, 25)**. Para este proyecto se empleó un número de 500 pacientes por cada sexo (masculino y femenino) para tener un total de 1000 individuos, manteniéndose así las

recomendaciones de las guías internacionales para el empleo del número de personas en el análisis de datos.

Los parámetros determinados en el análisis de datos fueron Hb, HCT, RBC WBC, PQ, obtenidos de los resultados de la biometría hemática perteneciente a cada uno de los pacientes seleccionados asistentes al laboratorio central del HE.

7.3. Análisis estadístico.

Para dicho análisis fueron utilizadas principalmente hojas de cálculo de Excel versión 2210, así como el software estadístico Statgraphics Centurion XV versión 15.2.05 (StatPoint, Inc.)

7.3.1. Valores de referencia.

En primer lugar, se agruparon y diferenciaron los parámetros a evaluar por sexo y posteriormente se realizó el análisis estadístico.

Según los lineamientos de la CLSI en su edición del año 2010, se recomienda que se verifique si los datos siguen una distribución normal (paramétrico) o no normal (no paramétrico) mediante histogramas y eliminar valores atípicos mediante el cociente de Dixon **(10)**. Sin embargo, en literatura más reciente recomiendan que se realice a partir de la evaluación de parámetros estadísticos como la mediana y sus cuartiles debido a que la mediana es mucho más robusta y, por lo tanto, la determinación se afecta menos por la presencia de sesgos en la distribución o de valores extremos **(26)**.

Por lo tanto, dicho análisis de normalidad se realizó mediante los gráficos de caja y bigotes o también conocido como boxplot, que basan su análisis mediante la evaluación de la mediana y los cuartiles (Q1 y Q3).

En aquellos casos en los que el gráfico de caja y bigotes no arrojó resultados certeros en cuanto a la distribución de los datos, se empleó la prueba de J_i^2 para comprobar la normalidad manejando dos hipótesis:

H_0 = La muestra no es significativamente diferente a una distribución normal

H_a = La muestra es significativamente diferente a una distribución normal

Con un nivel de significancia $\alpha=0.05$; donde $p<0.05$ indica que los datos no siguen una distribución normal.

Finalmente se calcularon los valores de referencia mediante el método que corresponde a cada grupo dependiendo si los datos seguían distribución paramétrica o no paramétrica.

7.3.1.1. Método paramétrico.

Si se sigue el método paramétrico (cuantiles), la ecuación para calcular los VR es la siguiente:

$$\text{Límite inferior} = (\bar{X} + \sigma) * (-1.96) \quad (1)$$

$$\text{Límite superior} = (\bar{X} + \sigma) * (1.96) \quad (2)$$

Donde:

\bar{X} = media de los datos del grupo de personas

σ = desviación estándar de los datos del grupo de personas

7.3.1.2. Método no paramétrico.

Si se sigue el método no paramétrico (percentiles), la ecuación para calcular los VR es la siguiente:

$$\text{Límite inferior (R}_1\text{)} = 0.025 (n+1) \text{ (3)}$$

$$\text{Límite superior (R}_2\text{)} = 0.975 (n+1) \text{ (4)}$$

Donde:

n = número de datos utilizados para el análisis

Empleando las ecuaciones anteriores, es decir 3 y 4, se estimó que los valores obtenidos en dichas posiciones encontradas constituyen el límite inferior y superior de los valores de referencia **(27)**.

7.3.2. Significancia estadística

Las diferencias estadísticamente significativas entre los valores de referencia proporcionados por fabricante contra los valores de referencia establecidos en el presente trabajo se probaron según lo recomendado por la CLSI (2010) mediante la prueba estándar de desviación normal llamada prueba Z, expresada mediante la siguiente ecuación:

$$z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\left[\left(\frac{s_1^2}{n_1} \right) + \left(\frac{s_2^2}{n_2} \right) \right]^{1/2}} \quad (5)$$

Donde:

\bar{X}_1 y \bar{X}_2 son las medias observadas de los dos grupos.

S_1^2 y S_2^2 Son las varianzas observadas.

n_1 y n_2 son el número de valores de referencia en cada grupo.

La prueba Z es una prueba paramétrica sin embargo se puede aplicar a los datos originales se ajusten o no a una distribución gaussiana **(10)**.

El valor obtenido de Z se comparó con los datos presentados en la curva de normalidad obtenida de la página del Dr. en estadística Matt Bognar de la Universidad de Iowa, quien facilita integradores numéricos en línea de las principales distribuciones de probabilidad **(28)** y se representó como se muestra en la Figura 3 obtenida de la aplicación Probability Distributions de Matt Bognar **(28)**.

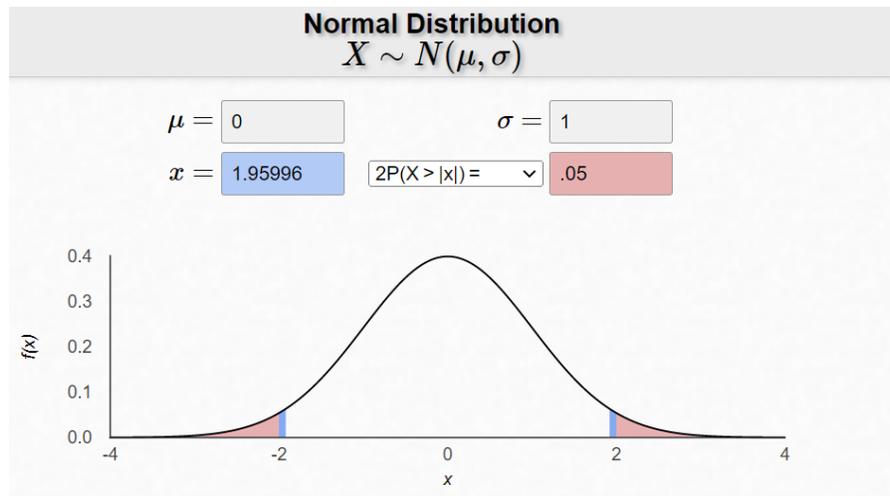


Figura 3. Curva de normalidad para determinar significancia estadística con valor de Z.

Para la interpretación:

-Si el valor obtenido se encontró fuera de los límites indicados en la curva, se determinó que existe diferencia significativa entre los parámetros evaluados.

-Si el valor obtenido se encontró dentro de los límites indicados en la curva, no existe diferencia significativa entre los parámetros evaluados.

7.3.3. DETERMINACIÓN DE TRANSFERENCIA DE VALORES.

Una vez determinados los valores de referencia, se evaluó si dichos valores son transferibles para la población de estudio. Se realizó también una comparación contra la transferencia de valores de referencia proporcionados por fabricante para determinar si pueden usarse indiscriminadamente o si es importante el establecimiento de los valores de referencia propios para el laboratorio del Hospital de Especialidades.

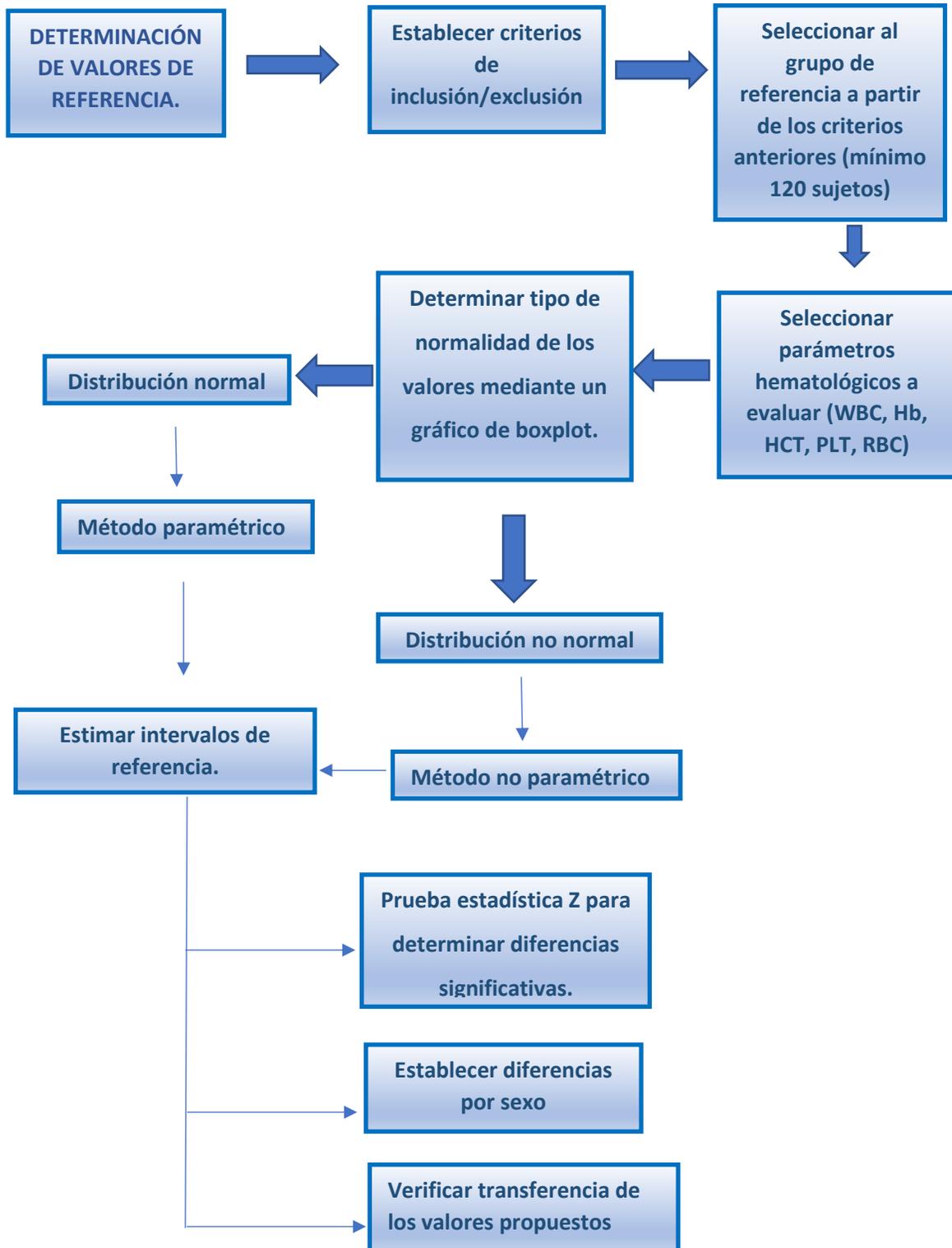
La verificación de transferibilidad se realizó mediante el método establecido por la CLSI EP28-A3c descrito en el seminario de Alicia Algeciras-Schimnich quien menciona que para verificar y adoptar la transferibilidad de valores de referencia se seleccionan 20 individuos basados en el tipo de población que asiste al laboratorio a evaluar. Se obtienen sus resultados y se comparan con los valores de referencia a transferirse **(17)**.

El valor de referencia se tomó como válido si como máximo 2 de los 20 valores obtenidos de los resultados de los pacientes quedan fuera de los límites de referencia **(10, 17)**.

Cuando 3 o 4 valores quedaron fuera del intervalo propuesto, se evaluó una segunda serie de 20 muestras para verificar la transferencia **(10, 17)**.

La transferencia se rechazó si en la primera serie más de 5 valores quedaron fuera de los valores de referencia propuestos o si en la segunda serie 3 o más valores estuvieron fuera del intervalo **(10, 17)**.

8. DIAGRAMA DE FLUJO



9. RESULTADOS

9.1. Datos sociodemográficos

En el presente estudio se incluyeron un total de 1000 sujetos adultos derechohabientes de la UMAE/HE CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”, divididos por sexo siendo consideradas las edades entre 18 y 60 años. Todos residentes de la República Mexicana, tanto de la Ciudad de México como de los Estados que refieren pacientes a dicha UMAE.

Dentro de las características sociodemográficas de los derechohabientes incluidos para el estudio, se consideraron 500 hombres y 500 mujeres, todos con edades entre 18 y 60 años y con residencia en México, dando un total de 1000 individuos para tal estudio.

9.2. Determinación de la normalidad de valores de parámetros evaluados.

Los resultados mostrados en la *Tabla 2.* fueron obtenidos a partir gráficos de boxplot, en la que se presenta el tipo de distribución correspondiente a cada uno de los parámetros evaluados, representada mediante la mediana y sus rangos intercuartílicos (IQR) si la distribución mostró no normalidad, y mediante media y desviación estándar si la distribución se mostró con parametricidad. En la tabla 2. también se muestra el valor de “P”, dicho valor no indica valores de diferencia significativa entre sexos, sino el tipo de distribución que siguieron los datos evaluados. Como se mencionó en la sección 7.3.1 correspondiente a la sección de metodología, se utilizó la prueba de Ji^2 en los casos donde los gráficos de boxplot no

fueron claros en el tipo de distribución de los datos, de acuerdo con un portal de formación estadística esta prueba se utiliza para determinar un tipo de distribución específica **(29)**, por lo tanto, cuando $P < 0.05$ significa que los datos siguen distribución no paramétrica y viceversa. No se incluyeron los valores de P para todos los parámetros de cada sexo ya que, para nuestros intereses, el fin de obtener gráficos estadísticos de distribución (boxplot) era saber únicamente si siguen distribución normal o no y no el grado de significancia. Sólo en los casos en que los gráficos de boxplot no fueron específicos para determinar el tipo de distribución se estimaron y agregaron los valores de P que corresponde al tipo de distribución.

De los resultados obtenidos en la tabla 2 se determinaron posteriormente los valores de referencia dependiendo del tipo de distribución correspondiente a cada parámetro ya que, las guías internacionales indican que si los valores siguen distribución normal los valores de referencia se obtienen por un método, y si siguen distribución no normal se obtienen por un método distinto **(10)**, como se describe en la sección de metodología 7.3.1 correspondiente a la determinación de los valores de referencia.

Para el parámetro plaquetas, se informa el valor de la mediana y sus IQR en mujeres porque los datos siguieron distribución no paramétrica, y se plasma media y desviación estándar en hombres porque los datos siguieron distribución paramétrica, con estos valores no se pretende indicar algún tipo de comparativo o determinar diferencias entre ellos. Cabe resaltar y recordar que los valores de P mostrados en la columna correspondiente no indican diferencias significativas entre sexos, el valor de P afirma o refuta si los datos corresponden a una distribución paramétrica.

Tabla 2. Distribución correspondiente para cada parámetro evaluado.

SEXO PARÁMETRO	MUJERES Mediana (IQR) No paramétrico	MUJERES Mediana (IQR) No paramétrico	Parametricidad (**P) MUJERES / HOMBRES	
HEMOGLOBINA	13.5 (11.8-14.5) No paramétrico	14.55 (10.95-16.2) No paramétrico	---	---
HEMATOCRITO	40.7 (35.25-43.5) No paramétrico	43.4 (33.2-47.5) No paramétrico	---	---
ERITROCITOS	4.51 (3.69-4.83) No paramétrico	4.81 (3.72-5.37) No paramétrico	---	---
LEUCOCITOS	6.94 (5.35-8.9) No paramétrico	6.94 (5.41-8.33) No paramétrico	---	P=8.58⁻⁹
PLAQUETAS	268 (216-326.5) No paramétrico	249.4±77.67 * Paramétrico	P=6.12875⁻²¹	---

*Los datos correspondientes a las plaquetas en hombres muestran distribución paramétrica, por lo tanto, se reporta la media con desviación estándar.

**P<0.05 indica no parametricidad en los datos.

De la tabla 2. Obtenida de los resultados que arrojaron los gráficos de boxplot se observa que, tanto para hombres como para mujeres, el tipo de distribución obtenida para hemoglobina, hematocrito, eritrocitos y leucocitos fue no paramétrica.

De los valores obtenidos de las medias para hemoglobina, hematocrito y eritrocitos para mujeres (13.5 g/dL, 40.7% y 4.51 x 10⁶/μl) respectivamente y para hombres (14.55 g/dL, 43.4% y 4.81) respectivamente, se observa una proporción hemoglobina; hematocrito 1:3 aproximadamente para ambos sexos, siendo esta relación la esperada generalmente al confrontar estos parámetros de acuerdo con lo mencionado por Huerta y cols., sabiendo que el hematocrito es el volumen que

ocupan los eritrocitos respecto al total de sangre y puede calcularse multiplicando el valor de la hemoglobina x3 **(30)**.

Se muestra también la proporción esperada que relaciona a la hemoglobina y eritrocitos, mencionada de igual manera por Huerta y cols. quienes señalan que la relación entre los valores de estos parámetros debe ser 1:3 respectivamente y puede calcularse al dividir el valor de la hemoglobina entre 3 para obtener el valor de eritrocitos (aproximadamente), así como obtener el valor de hemoglobina (aproximado) multiplicando el valor de eritrocitos x3 **(30)**.

El gráfico de caja y bigotes para leucocitos del sexo masculino mostró sesgo ligero de la media (6.94), para comprobar normalidad se realizó la prueba de χ^2 de la cual se obtuvo un valor de **P=8.58E-9**, es decir, $p<0.05$ indicando que los datos no siguen una distribución normal.

El gráfico de caja y bigotes para plaquetas del sexo femenino mostró un sesgo ligero de la media, para comprobar normalidad se realizó la prueba de χ^2 de la cual se obtuvo un valor de **P=6.12875E-21**, es decir, **p<0.05** indicando que los datos no siguen una distribución normal. Para los hombres los datos de plaquetas mostraron distribución normal.

9.3. Valores de referencia propuestos para el laboratorio del Hospital de Especialidades.

Tabla 3. Valores de referencia para asistentes al laboratorio central del HE del CMN SXXI.

	Mujeres		Hombres		Unidades
	Valor inferior	Valor superior	Valor inferior	Valor superior	
HEMOGLOBINA	8.8	15.9	6.9	18.2	g/dL
HEMATOCRITO	26.2	47.8	21.3	53.8	%
ERITROCITOS	2.57	5.6	2.36	6.19	$\times 10^6/\mu\text{l}$
LEUCOCITOS	2.7	12.9	2.42	12.25	$\times 10^3/\mu\text{l}$
PLAQUETAS	82	426.5	97.17	401.64	$\times 10^3/\mu\text{l}$

La tabla 3. Muestra los valores de referencia obtenidos específicamente para los derechohabientes asistentes al laboratorio central del HE del CMN SXXI de acuerdo con el tipo de distribución presentada para cada parámetro en la tabla 2. Para tal fin, se tomó como guía y base las recomendaciones explicadas por la profesora de Medicina de Laboratorio y Patología Alicia Algeciras-Schimnich, en el seminario “Intervalos de Referencia: Conceptos, interpretación y protocolos de verificación y protocolos de verificación recomendados por CLSI EP28-A3c” perteneciente al Departamento de Medicina de Laboratorio y Patología de Mayo Clinic (Better health through laboratory medicine, 2020.) (17).

En la tabla 3. se observan diferencias clínicas entre sexos, donde principalmente los valores de hemoglobina, hematocrito y eritrocitos revelan en el límite superior valores

mayores para el sexo masculino, así como un intervalo más amplio para el mismo sexo. En cuanto a los leucocitos no se observan intervalos con gran diferencia entre sexos, sin embargo, para las mujeres se obtuvieron valores ligeramente más elevados tanto para el valor inferior como superior para este último parámetro. Finalmente, los valores de plaquetas muestran valores mayores para los hombres con respecto a las mujeres para el límite inferior y valores menores para el límite superior, dando como resultado un rango con mayor amplitud para las mujeres.

9.4. Diferencias significativas. VR. fabricante contra VR. propuestos para la población en estudio.

Para el estudio se calcularon las diferencias significativas presentes para los valores de referencia establecidos por el fabricante contra los establecidos para la población en estudio a partir de la obtención del valor z mediante la prueba denominada "Z".

Para dicha prueba se considera de acuerdo con las necesidades del presente estudio, que existe diferencia significativa si el valor de z sale de los límites de entre ± 1.96 .

En el caso de las mujeres, se obtuvieron diferencias significativas entre VR de fabricante y los obtenidos para el HE CMNSXXI para los eritrocitos y la hemoglobina con valores de z de -4.071 y -2.429 respectivamente, resultados observados en la tabla 4.

*Tabla 4. Diferencias estadísticas entre los VR. de fabricante contra los VR. establecidos para asistentes **mujeres** al laboratorio en estudio.*

PARÁMETRO	MUJERES		Diferencia significativa. VR fabricante vs. VR determinados para HE (prueba Z)
	MEDIA VR. F/VR. HE	DESV. EST. VR. F/VR. HE	MUJERES
Hb	13.45/13.11	1.15/1.94	-2.429
HCT	39.5/39.26	2.76/5.66	-0.671
RBC	4.58/4.36	0.33/0.78	-4.071
WBC	7.01/7.22	1.55/2.58	1.205
PQ	275.50/270.93	47.71/83.65	-0.597

VR. F= Valores de referencia fabricante; VR. HE= Valores de referencia Hospital de Especialidades; Hb= Hemoglobina; HCT= Hematocrito; RBC= Eritrocitos; WBC= Leucocitos; PQ= Plaquetas

Para el caso de los hombres, se obtuvieron diferencias significativas para la mayoría de los parámetros evaluados, excepto para las plaquetas las cuales obtuvieron un valor de $z=-0.122$ lo que hace a este parámetro el único en no mostrar diferencia significativa entre el valor de referencia del fabricante contra el valor de referencia propuesto para el HE y la hemoglobina con valores de z de -4.071 y -2.429 respectivamente, dichos resultados se pueden apreciar en la tabla 5.

*Tabla 5. Diferencias estadísticas entre los VR. de fabricante contra los VR. establecidos para asistentes **hombres** al laboratorio en estudio.*

PARÁMETRO	HOMBRES		Diferencia significativa. VR fabricante vs. VR determinados para HE (prueba Z)
	MEDIA VR. F/VR. HE	DESV. EST. VR. F/VR. HE	HOMBRES
Hb	15.6/13.89	0.97/3.18	-10.718
HCT	45.55/41.26	2.78/8.96	-8.683
RBC	5.36/4.65	0.37/1.05	-13.055
WBC	6.65/7.01	1.23/2.29	2.544
PQ	250/249.41	44.39/77.67	-0.122

VR. F= Valores de referencia fabricante; VR. HE= Valores de referencia Hospital de Especialidades; Hb= Hemoglobina; HCT= Hematocrito; RBC= Eritrocitos; WBC= Leucocitos; PQ= Plaquetas

A continuación, se presenta en la Figura 4. una curva que se generó con la aplicación “Probability Distributions de Matt Bognar. U of Iowa” y muestra gráficamente las diferencias significativas existentes para los valores de referencia proporcionados por el fabricante contra los obtenidos para la población asistente al laboratorio del HE, evaluados para cada parámetro por sexo. Realizada a dos colas teniendo así dos regiones críticas las cuales se observan en color rosa pálido y van desde -1.96 hasta 1.96, si un estadístico de prueba se encuentra dentro de las regiones rosas o hacia los extremos la hipótesis nula se rechaza indicando diferencia significativa, de lo contrario la hipótesis nula no se rechaza y no existe diferencia significativa para ese parámetro.

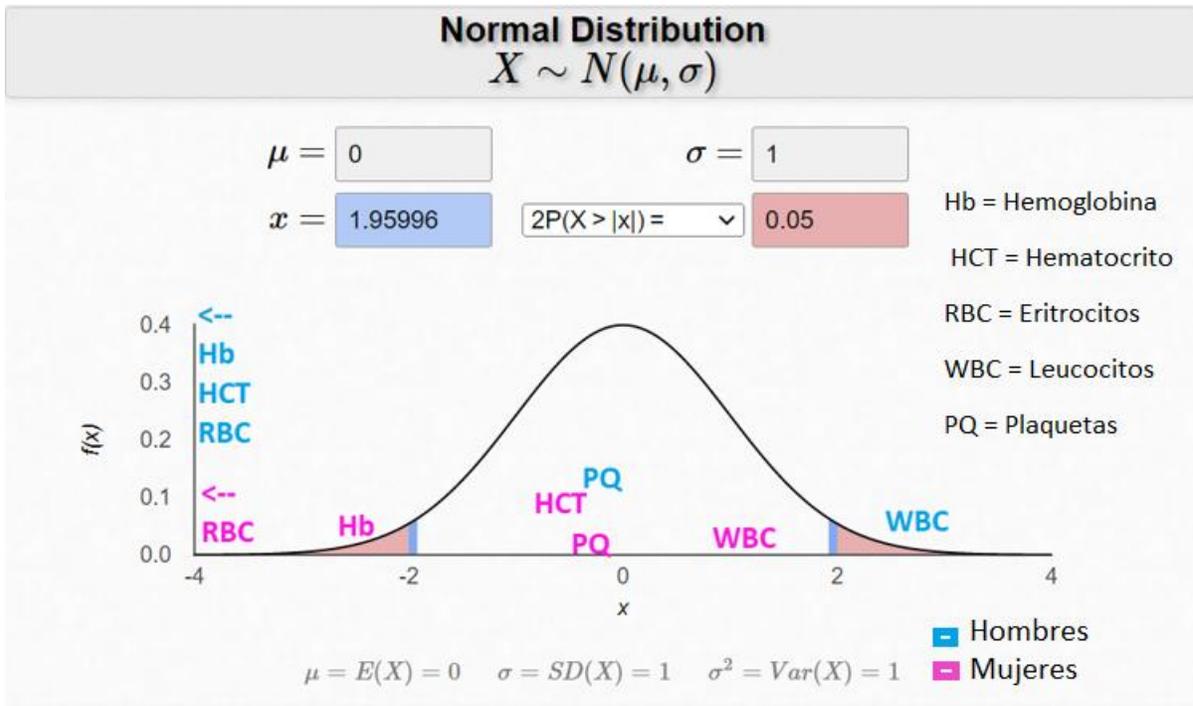


Figura 4. Diferencias significativas entre valores de referencia establecidos por fabricante y los determinados para el laboratorio del HE.

Curva generada con la aplicación Probability Distributions de Matt Bognar. U of Iowa (28).

9.5. TRANSFERENCIA DE VALORES DE REFERENCIA

Una vez establecidos los valores de referencia específicos para los individuos asistentes al laboratorio en cuestión, se procedió a verificar si son transferibles al laboratorio para evaluar resultados de dicha población.

El criterio de aceptación se estableció de acuerdo con la CLSI (2010) que indica lo siguiente:

- Validar transferencia de valor de referencia si como máximo 2 de los 20 valores quedan fuera de los límites de referencia **(10)**.
- Rechazar transferencia si en la primera serie más de 5 valores están fuera o si en la segunda serie 3 o más valores están fuera **(10)**.

Se evaluaron resultados reales de pacientes asistentes al HE con los valores de referencia obtenidos por fabricante y a la par con los VR obtenidos para el laboratorio del HE con la población de referencia obteniendo los resultados que se muestran a continuación.

Evaluación de transferencia de VR para mujeres.

Para el caso de la Hb en mujeres se observa en la figura 5. que, en una primera serie de 20 resultados de pacientes evaluados con los valores de referencia del fabricante, 5 valores se encuentran fuera de los intervalos, por lo tanto, se realiza otra evaluación con una segunda serie de 20 resultados de pacientes.

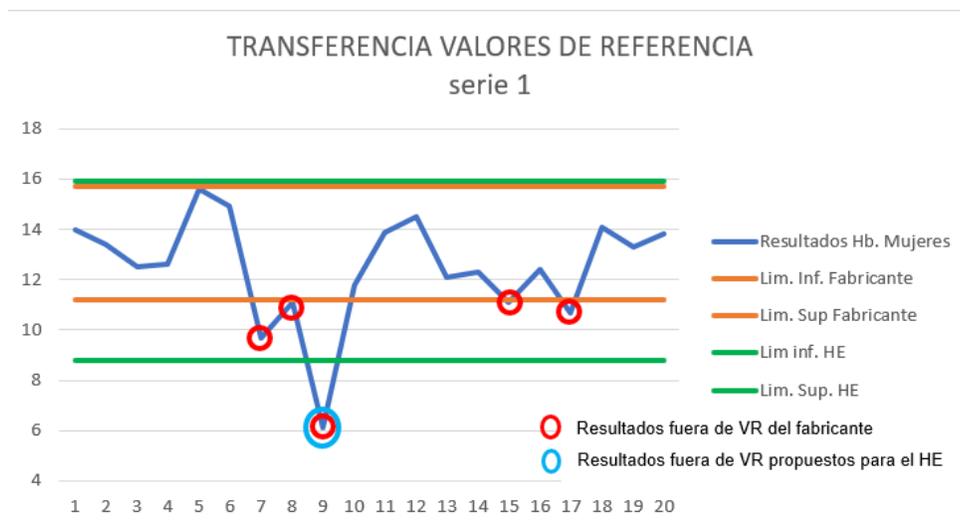


Figura 5. Resultados de hemoglobina en mujeres para evaluación de transferencia de VR. Serie 1.

En la segunda serie mostrada en la figura 6, se observa que 4 de los 20 valores evaluados están fuera de los valores de referencia del fabricante. Quedando rechazados para ser transferidos según lo indicado por la CLSI.

Por otro lado, al evaluar los mismos resultados de pacientes de la primera serie con los VR propuestos para el HE se observa que sólo uno de ellos está fuera de los límites, por lo tanto, desde la primera serie se puede aceptar la transferibilidad de estos al laboratorio.

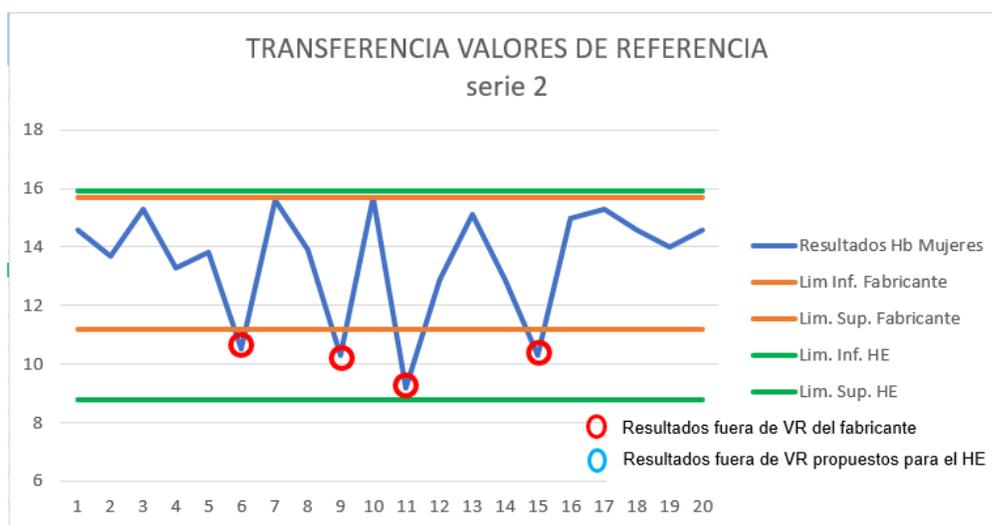


Figura 6. Resultados de hemoglobina en mujeres para evaluación de transferencia de VR. Serie 2.

Respecto al HCT en mujeres, en la primera serie de 20 resultados de pacientes evaluados con los valores de referencia del fabricante mostrados en la figura 7, 6 valores se encuentran fuera de los intervalos, por lo tanto, no es necesario evaluar una segunda serie, ya que, según lo establecido por la CLSI, los VR se rechazan desde este punto por quedar fuera más de 5 valores de los evaluados.

Por otro lado, de los mismos resultados de pacientes evaluados con los VR propuestos para el HE sólo uno de ellos queda fuera de los límites, por lo tanto, se puede aceptar la transferibilidad de estos al laboratorio.

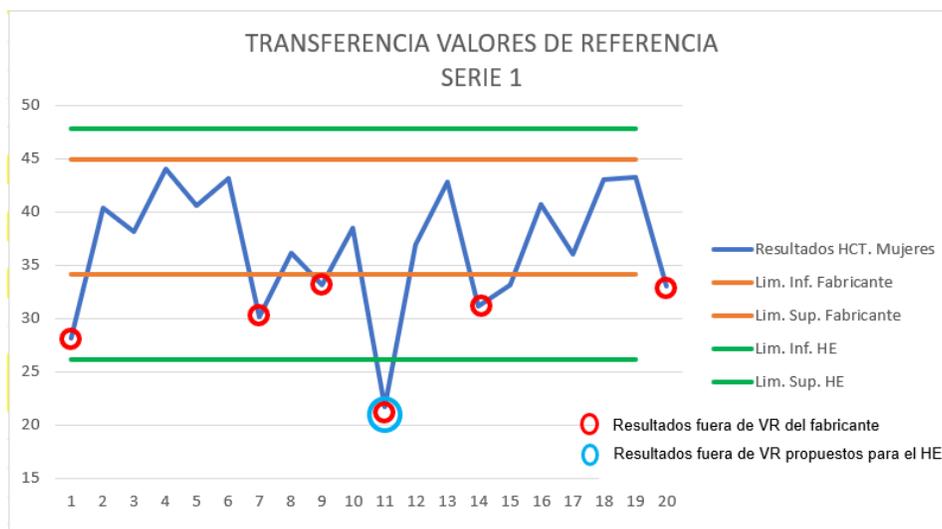


Figura 7. Resultados de hematocrito en mujeres para evaluación de transferencia de VR.

Para los eritrocitos en mujeres. De los 20 resultados de pacientes evaluados con los valores de referencia del fabricante observados en la figura 8, 6 valores se encuentran fuera de los intervalos, por lo tanto, los VR se rechazan para ser transferidos al laboratorio.

De los mismos resultados de pacientes evaluados con los VR propuestos para el HE ninguno queda fuera de los límites, por lo tanto, se puede aceptar la transferibilidad de estos al laboratorio.

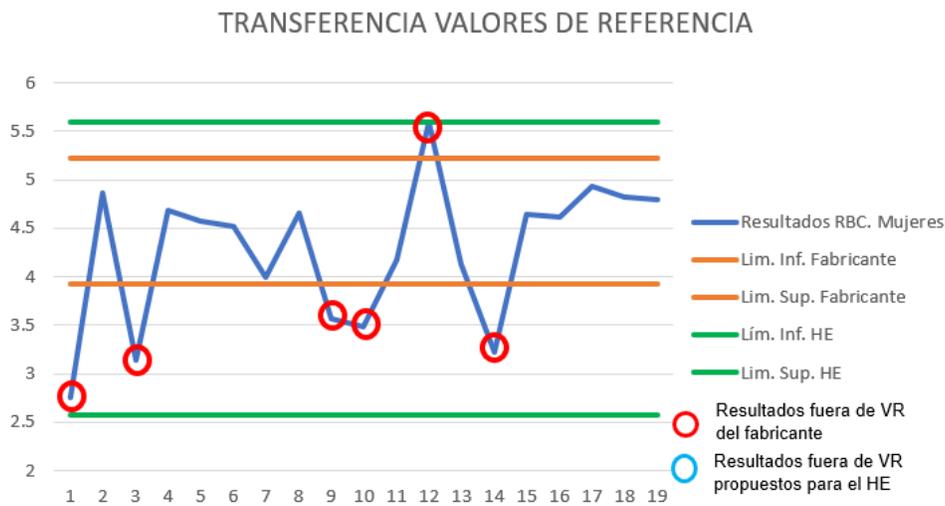


Figura 8. Resultados de eritrocitos en mujeres para evaluación de transferencia de VR.

Para el caso de los leucocitos en mujeres graficados en la figura 9, se observa que, en una primera serie de 20 resultados de pacientes evaluados con los valores de referencia del fabricante, 5 valores se encuentran fuera de los intervalos, por lo tanto, se realiza otra evaluación con una segunda serie de 20 resultados de pacientes.

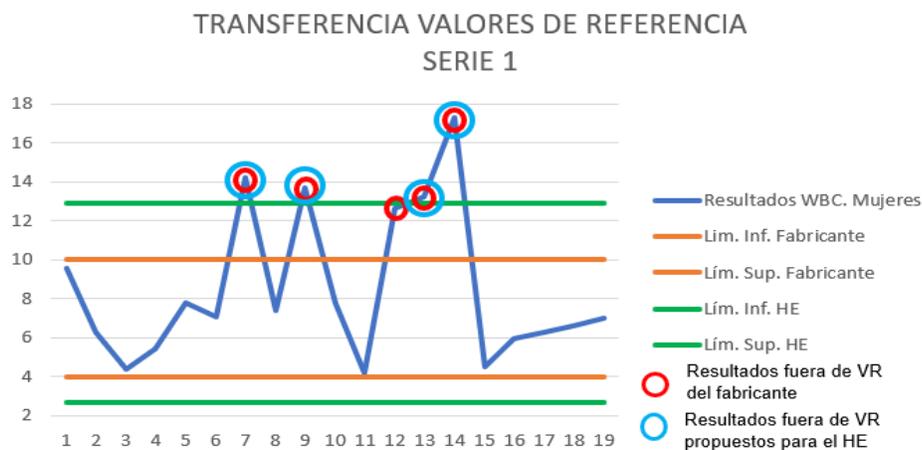


Figura 9. Resultados de leucocitos en mujeres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 1.

En la segunda serie evaluada mostrada en la figura 10, se observa que 4 de los 20 valores están fuera de los valores de referencia propuestos por el fabricante. Quedando rechazados para ser transferidos según lo indicado por la CLSI.

Por otro lado, al evaluar los mismos resultados de pacientes de la primera serie con los VR propuestos para el HE se observa que 4 de ellos está fuera de los límites, al realizar el análisis con una segunda serie de resultados de pacientes, ninguno de ellos queda fuera de los intervalos, por lo tanto, se acepta su transferibilidad.

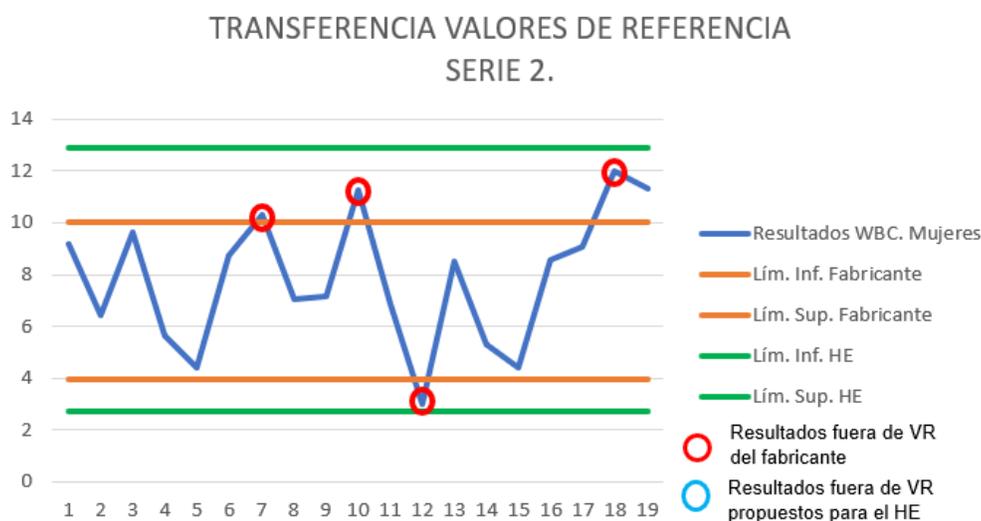


Figura 10. Resultados de leucocitos en mujeres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 2.

Para el caso de las plaquetas en mujeres observadas en la figura 11, se muestra que, en una primera serie de 20 resultados de pacientes evaluados con los valores de referencia del fabricante, 6 valores se encuentran fuera de los intervalos, por lo tanto, se rechazan los VR para ser transferidos según lo indicado por la CLSI.

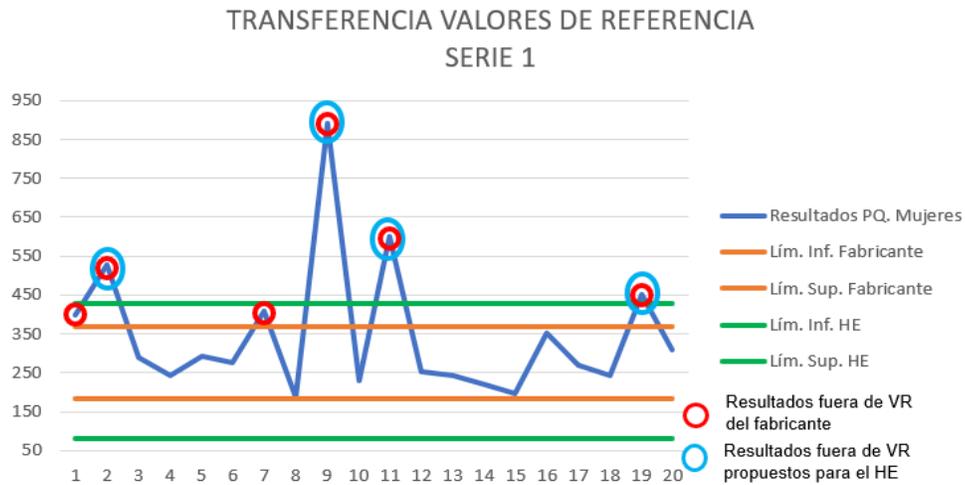


Figura 11. Resultados de plaquetas en mujeres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 1.

Por otro lado, al evaluar los mismos resultados de pacientes de la primera serie con los VR propuestos para el HE se observa que 4 de ellos está fuera de los límites, al realizar el análisis con una segunda serie de resultados de pacientes que se puede observar en la figura 12, sólo 2 de ellos quedan fuera de los intervalos, estando dentro de la aceptabilidad para ser transferidos al laboratorio.

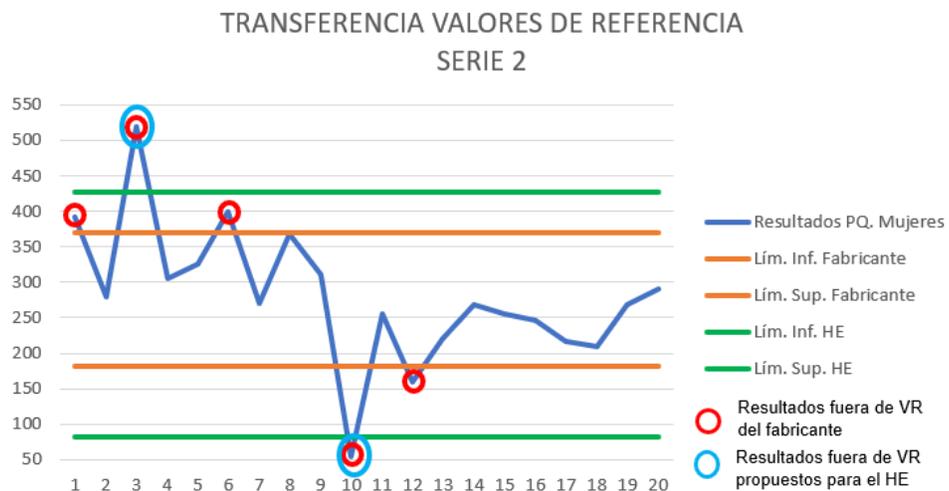


Figura 12. Resultados de plaquetas en mujeres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 2.

Evaluación de transferencia de VR para hombres.

Pasando a los resultados del sexo masculino, en el caso de la hemoglobina mostrados en la figura 13, con los VR de fabricante se obtuvo que de 20 resultados evaluados 8 de ellos salen de los intervalos, por lo tanto, se rechaza la transferibilidad.

Para el caso de los VR propuestos para el HE, sólo 2 de los 20 resultados de los pacientes queda fuera de los intervalos, por lo tanto, se acepta la transferencia.

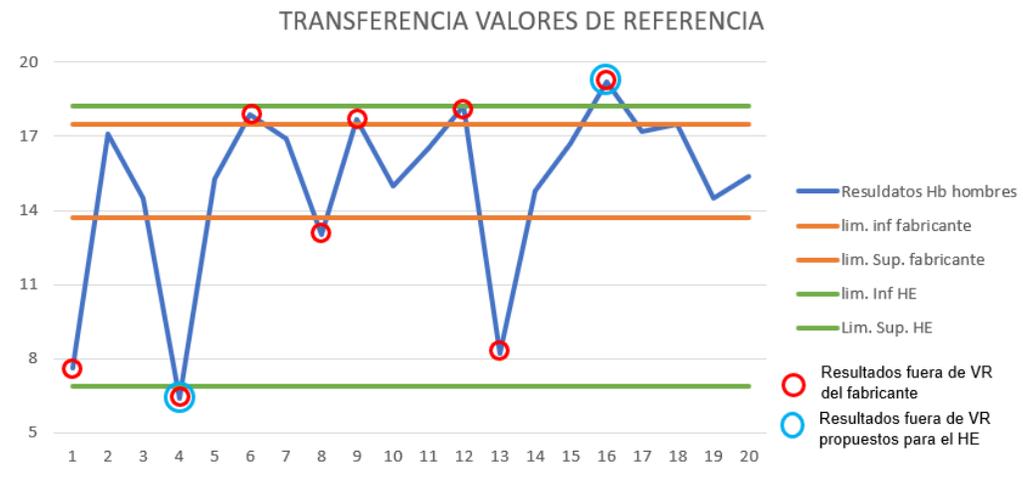


Figura 13. Resultados de hemoglobina en hombres para la evaluación de transferencia de VR.

Para el caso del hematocrito mostrados en la figura 14, con los VR de fabricante se obtuvo que de 20 resultados evaluados 7 de ellos salen de los intervalos, por lo tanto, se rechaza la transferibilidad.

Para el caso de los VR propuestos para el HE, sólo 2 de los 20 resultados de los pacientes queda fuera de los intervalos, por lo tanto, se acepta la transferencia.

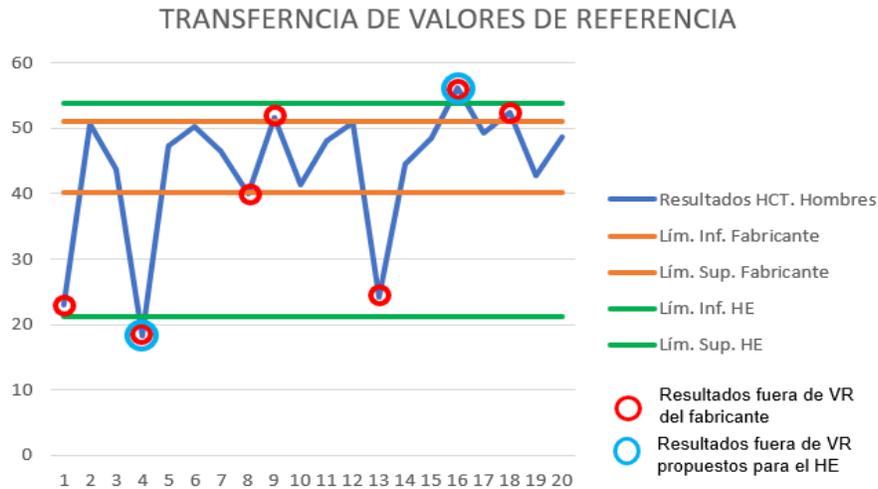


Figura 14. Resultados de hematocrito en hombres para la evaluación de transferencia de VR.

Para el caso de los eritrocitos en hombres plasmados en la figura 15, se observa que, en una primera serie de 20 resultados de pacientes evaluados con los valores de referencia del fabricante, 5 valores se encuentran fuera de los intervalos, por lo tanto, se realiza otra evaluación con una segunda serie de 20 resultados de pacientes.

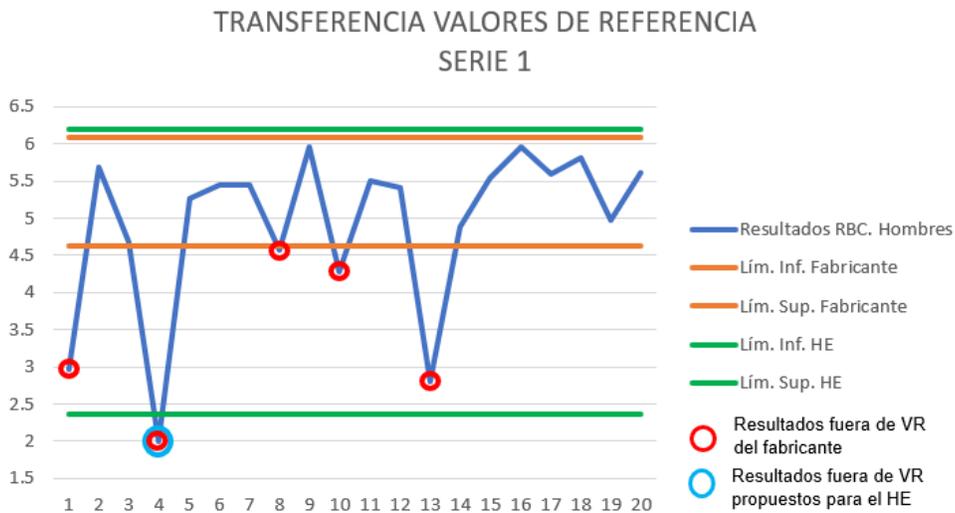


Figura 15. Resultados de eritrocitos en hombres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 1.

En la segunda serie evaluada mostrada en la figura 16, se observa que 6 de los 20 valores evaluados se encuentran fuera de los valores de referencia del fabricante. Quedando rechazados para ser transferidos según lo indicado por la CLSI.

Por otro lado, al evaluar los mismos resultados de pacientes de la primera serie con los VR propuestos para el HE se observa que sólo uno de ellos está fuera de los límites, por lo tanto, se acepta su transferibilidad.

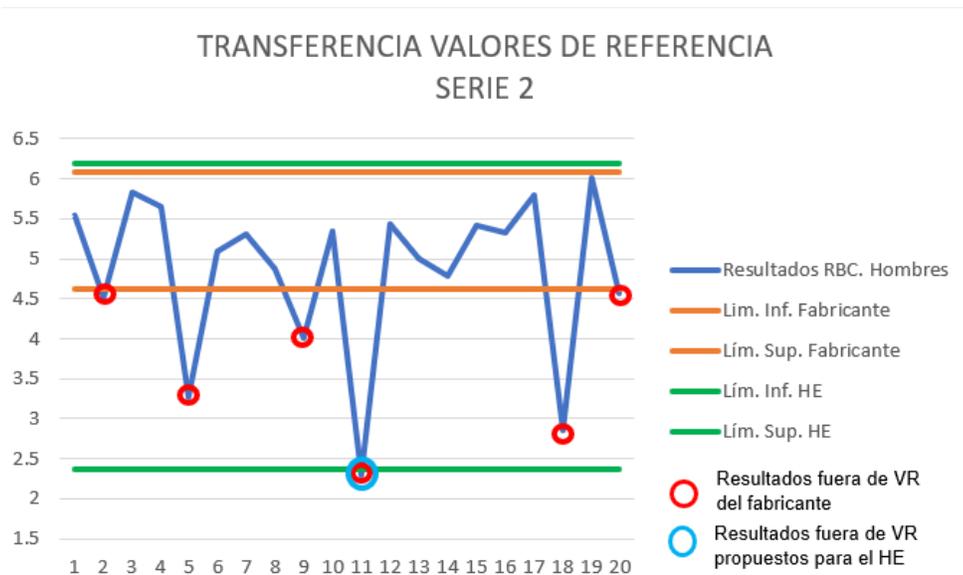


Figura 16. Resultados de eritrocitos en hombres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 2.

Para los leucocitos mostrados en la figura 17, se observa que los resultados evaluados en una primera serie, evaluados con los VR del fabricante sólo dos de ellos salieron de los intervalos, y evaluados con los VR determinados para el HE

ningún resultado sale de los intervalos, por lo tanto, ambos valores de referencia son aceptados para ser transferidos al laboratorio.

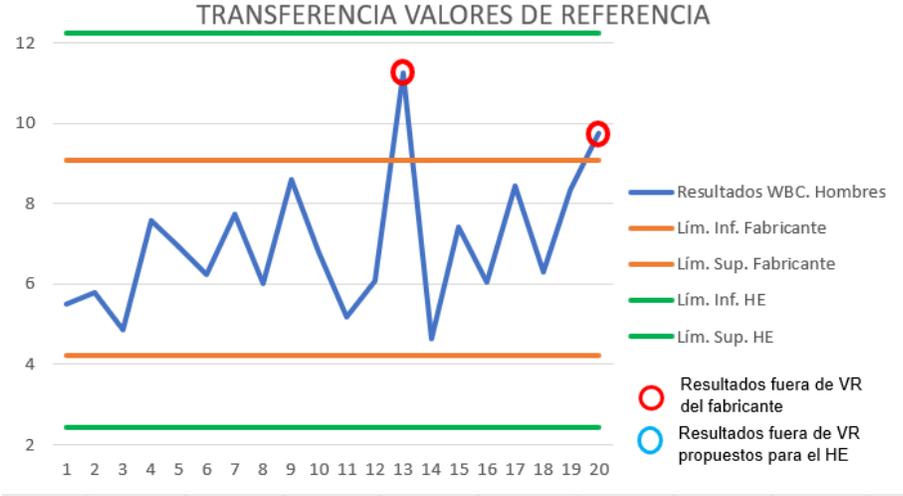


Figura 17. Resultados de leucocitos en hombres para la evaluación de transferencia de VR.

Para el caso de las plaquetas, en la figura 18 se observa que, en la primera serie de 20 resultados de pacientes evaluados con los valores de referencia del fabricante, 5 valores se encuentran fuera de los intervalos quedando rechazados para la primera serie, por lo tanto, se evalúa una segunda serie de resultados.

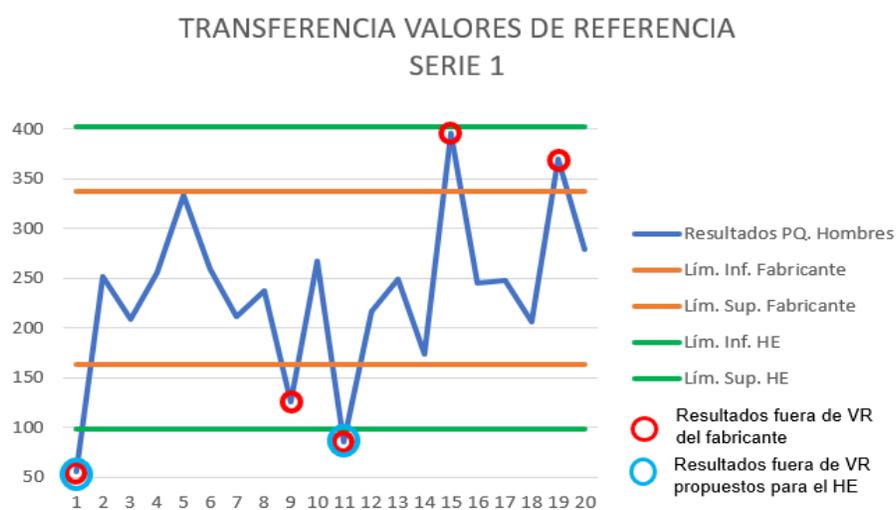


Figura 18. Resultados de plaquetas en hombres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 1.

En la segunda serie evaluada en la figura 19, se muestra que, con los valores de referencia del fabricante, 4 de los 20 valores evaluados se encuentran fuera de los intervalos, por lo anterior, se rechazan los VR de fabricante para ser transferidos según lo indicado por la CLSI.

Por otro lado, al evaluar los mismos resultados de pacientes de la primera serie con los VR propuestos para el HE se observa que sólo 2 de ellos están fuera de los límites, estando dentro de la aceptabilidad para ser transferidos al laboratorio.

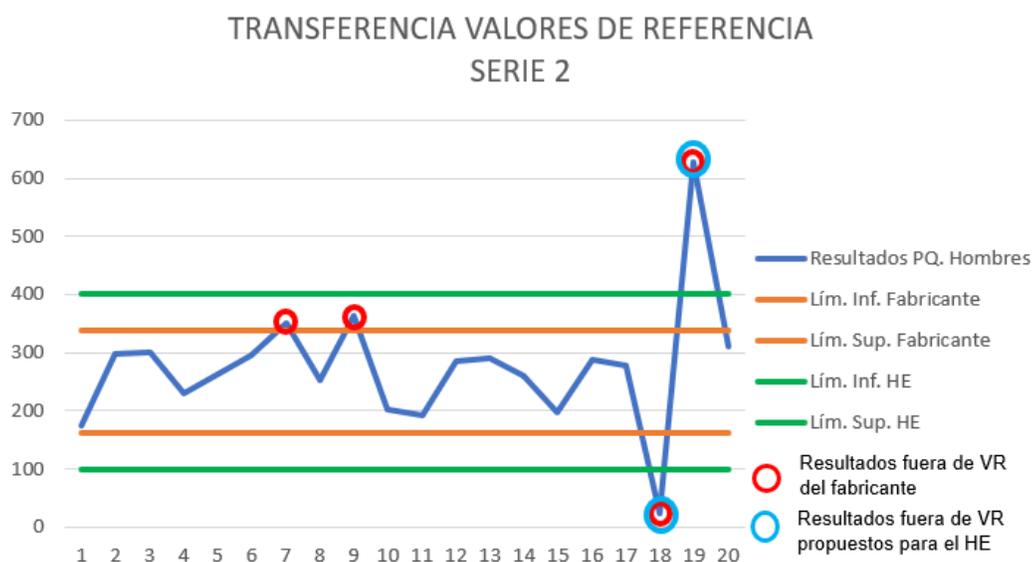


Figura 19. Resultados de plaquetas en hombres para la evaluación de transferencia de VR. Serie 2.

9.5.1. RESÚMEN TRANSFERIBILIDAD

A continuación, se muestran a manera de resumen los resultados de la transferibilidad de los valores de referencia obtenidos por fabricante primeramente y a continuación los valores de referencia obtenidos para la población en estudio.

Para el caso de los valores de referencia establecidos por fabricante, se exhibe que todos los parámetros evaluados, excepto los leucocitos para el sexo masculino incumplen las condiciones para ser transferidos y aplicarse al laboratorio del HE. Lo anterior lo observamos dividido por sexo en la tabla 6, donde se indica cuantos

valores de los 20 evaluados en cada serie salen de los valores de referencia puestos a prueba. De los 20 resultados de pacientes evaluados, más de 5 de ellos salen de los valores de referencia. En este caso, el laboratorio tendría que hacer modificaciones estadísticas para poder hacer transferibles los valores de referencia, si así se deseara, y posteriormente reevaluar la transferibilidad al laboratorio en estudio.

Tabla 6. No. de datos fuera de valores de referencia del fabricante.

# DATOS FUERA DE VALORES DE REFERENCIA. FABRICANTE															
	Hemoglobina			Hematocrito			Eritrocitos			Leucocitos			Plaquetas		
	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE
Masculino	8	--	NO	7	--	NO	5	5	NO	2	--	SI	5	4	NO
Femenino	5	4	NO	6	--	NO	6	--	NO	5	--	NO	6	5	NO

S1= SERIE 1
S2= SERIE 2

Caso contrario para los valores de referencia establecidos con la población de referencia para el HE, se expone que todos los parámetros evaluados, cumplen las condiciones para ser transferidos y aplicables al laboratorio. Comprobándolo al observar la tabla 7, donde cada punto indica que, de los 20 resultados de pacientes evaluados, menos de 5 de ellos salen de los valores de referencia y por lo tanto se acepta la transferibilidad.

Tabla 7. No. de datos fuera de valores de referencia propuestos para el Hospital de Especialidades.

# DATOS FUERA DE VALORES DE REFERENCIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES															
	Hemoglobina			Hematocrito			Eritrocitos			Leucocitos			Plaquetas		
	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE	S1	S2	TRANSFERIBLE
Masculino	2	--	SI	2	--	SI	1	--	SI	0	--	SI	2	--	SI
Femenino	1	--	SI	1	--	SI	0	--	SI	4	0	SI	4	0	SI

S1= SERIE 1

S2= SERIE 2

10. DISCUSIÓN

El presente estudio es pionero de su tipo en México, realizado para los derechohabientes referidos al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, establecimiento clasificado como tercer nivel de atención, donde se atienden pacientes con diferentes morbilidades y comorbilidades que requieren la atención de médicos especialistas de alto nivel. Debido a la naturaleza de la

población atendida se requiere establecer valores de referencia, dado que los internacionales o descritos en insertos no corresponden a las características de la población.

El estudio involucró a hombres y mujeres adultos mexicanos de entre 18 y 60 años de edad, derechohabientes de la UMAE/HE CMNSXXI, así como a los valores de referencia establecidos por el fabricante de reactivos hematológicos ROCHE® Sysmex, mismo que proporcionó el analizador hematológico de la marca ROCHE® de SYSMEX serie XN-2000TM con el que se trabaja en el laboratorio de hematología del laboratorio central del HE CMNSXXI y con el que fueron analizadas las muestras de pacientes que formaron al grupo de referencia con el que se determinaron los VR propios para el laboratorio mencionado.

El equipo analizador indicado trabaja mediante la citometría de flujo, que es un método analítico que permite la medición rápida de células o partículas suspendidas en un líquido, estas producen una señal individual al interferir con una fuente de luz. Su capacidad de medir diversos parámetros celulares, como el tamaño, forma y complejidad, así como cualquier componente celular que pueda ser marcada con fluorocromo **(31)** es una característica que lo hace ser uno de los métodos tecnológicos más cotizados con respecto a otros para los laboratorios de especialidades, tanto así que en los últimos años ha sido el pionero en Hospitales de alta especialidad y juega un papel muy importante en el diagnóstico de enfermedades que requieren atención especializada y de alta tecnología como determinación de leucemias agudas, síndromes linfoproliferativos crónicos, conteo de

subpoblaciones de linfocitos en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades pulmonares de origen inmunológico, neumonía eosinofílica, entre otros padecimientos. De lo anterior que las aplicaciones de la citometría de flujo sean tan importantes en el campo de la investigación y áreas médicas **(31)**. Por esto la UMAE/HE CMNSXXI, ha empleado este tipo de metodología en sus análisis diarios para la determinación de enfermedades y/o el seguimiento de estas.

A partir de los resultados hematológicos pertenecientes a derechohabientes obtenidos por citometría de flujo, se obtuvieron los valores de referencia específicos para los asistentes al laboratorio del HE CMNSXXI, observándose divergencia entre valores clínicos entre sexo, sobre todo para la hemoglobina, hematocrito y eritrocitos. Los cuales, para el sexo masculino, mostraron valores mayores en el límite superior. Estudios demuestran que los valores de los parámetros para glóbulos rojos son más altos en hombres que en mujeres atribuidos a las influencias hormonales androgénicas en los hombres como el efecto de la testosterona al incrementar los niveles de RBC **(32)**.

Lo anterior lo reafirman Mengistu y cols. quienes resaltan que los hombres tienen valores significativamente más altos que las mujeres para la mayoría de los parámetros de glóbulos rojos (hemoglobina, hematocrito y eritrocitos). Así mismo, hacen referencia a la disminución de dichos parámetros en el sexo femenino por el efecto de las hormonas sexuales, tanto estrógenos como andrógenos sobre la formación de glóbulos rojos y sus componentes en el tejido que compone la sangre,

así como el menor almacenamiento de hierro en las mujeres a causa de las pérdidas durante el ciclo menstrual **(33)**.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la hemoglobina entre los valores de referencia obtenidos para la población asistente al HE CMNSXXI y los valores de referencia proporcionados por el fabricante, esto se atribuye a las diferencias geográficas a las que pertenecen las distintas poblaciones con las que se obtuvieron los valores de referencia de cada grupo que se compara, recordemos que los valores de referencia del fabricante pertenecen a grupo poblacional internacional, mientras que los específicos para el HE CMNSXXI corresponden a población mexicana del centro y sureste del país. Esta atribución se sustenta de la bibliografía, en la que se menciona que una persona que se encuentra a alturas diferentes por un tiempo determinado desarrolla un aumento en la concentración de hemoglobina, aumentando el valor normal de la hemoglobina si la estancia se prolonga (para personas que no residen en ese lugar) esto con el fin de incrementar y compensar la falta de oxígeno que es transportado por la Hb **(34, 35)**.

El mecanismo anterior viene acompañado con una respiración más acelerada relacionada con la menor concentración de vapor de agua que se encuentra en el aire a altitudes mayores produciendo una deshidratación **(15)**. Con esto continúa la serie de reacciones compensatorias pues la deshidratación y el aumento de la Hb provocan que el componente líquido de la sangre disminuya y esta se vuelva más viscosa. A causa de lo anterior, el valor del hematocrito se incrementa (parámetro

que varía también según el sexo, la edad, la altitud a la que vive la persona y el ejercicio) **(36)**.

Otro parámetro que también se ve alterado es la cantidad de eritrocitos encargados del transporte de Hb que a su vez transporta el oxígeno por el torrente sanguíneo, por lo tanto, la necesidad de incrementar la cantidad de oxígeno será proporcional al aumento de glóbulos rojos en sangre **(37)**. La velocidad de adaptación a nuevos estados fisiológicos es diferente y depende de cada organismo, sin embargo, un promedio de adaptación a la respiración de un mayor volumen de aire se produce durante una semana, disminuyendo posterior y gradualmente hasta estabilizarse en aproximadamente tres meses de permanencia en ese lugar a pesar de la disminución de saturación de oxígeno **(38)**.

Por otro lado, al evaluar el valor de referencia que corresponde a las plaquetas, las mujeres obtuvieron un VR (82.0 a $426.5 \times 10^3/\mu\text{l}$) mayor al de los hombres (97.17 a $401.64 \times 10^3/\mu\text{l}$). Esto se asocia con lo referido por Haileslasie y cols. quienes mencionan que la variabilidad en niveles de plaquetas se asocia a los niveles de estrógeno, el cual beneficia favorablemente la producción de plaquetas **(39)**.

Habiendo explicado lo anterior y como ya se ha mencionado, los valores de referencia varían por diversos factores, siendo los más comunes y plasmados en la mayoría de estudios el sexo, la edad y la ubicación geográfica, sin embargo, otros factores menos estudiados arrojan resultados que comprueban el efecto que tienen sobre los valores de referencia, tales como el tipo de medicación que recibe en común una población en general, hablando específicamente de México donde las

principales causas de muerte según la INEGI en datos actualizados al 2022 pertenecen a enfermedades como COVID-19, enfermedades del corazón, diabetes mellitus, tumores malignos, influenza y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas en orden de prevalencia **(40)** y se hace común el consumo de ciertos medicamentos entre la población. Otro factor poco estudiado pero importante para tomar en cuenta, son las enfermedades endémicas de cada región, pues en uno de los estudios descritos por Béavogui y cols. indican que los valores de referencia se ven modificados de acuerdo con las enfermedades endémicas de la región en estudio, modificando los valores obtenidos para leucocitos por ejemplo, a causa de las infecciones recurrentes con las que cursan los habitantes de esa región, resaltando una importante variabilidad en los valores hematológicos, valores que posteriormente tendrán importancia para una medicación más específica en el tratamiento contra las enfermedades pertenecientes a la región **(41)**.

El presente estudio demostró también que los valores de referencia determinados no son comparables con los establecidos por el fabricante en la mayoría de los parámetros evaluados. Así, para el sexo masculino, la única evaluación que no mostró diferencias significativas fue el de las plaquetas, esto puede deberse a que dicho parámetro no varía con la ubicación geográfica **(42)**, sino más bien la variación tiene que ver con el sexo y la edad, factores que fueron similares entre valores de referencia de fabricante y los propuestos para el HE CMNSXXI. Los demás parámetros no muestran similitud entre los VR de fabricante y los propuestos para el hospital mencionado muy probablemente a la diferencia en las zonas geográficas,

específicamente por la altitud, así como por las diferencias biológicas o variaciones étnicas, por supuesto la diferencia en los estados fisiológicos entre personas incluidas en ambos estudios.

Al comparar los VR propuestos para el HE CMNSXXI contra los establecidos por el fabricante, se encuentra que los propios se componen por intervalos más amplios tanto para hombres como para mujeres, lo que significa que si se emplearan directamente los VR establecidos por fabricante se podrían clasificar innecesariamente a los pacientes con algún estado fisiológico alterado y distinto al que suelen estar manejando.

Aunado a lo anterior, también se evaluó si los valores de referencia determinados con la población de referencia para los asistentes al HE CMNSXXI son adecuados para ser transferidos y usados en el laboratorio, haciendo un comparativo con los establecidos por el fabricante para ver la importancia que tiene el determinar los valores de referencia respecto al tipo de asistentes a cada laboratorio de acuerdo con sus características en común. Con esto se encontró que ninguno de los parámetros evaluados con los VR establecidos por fabricante son adecuados para transferirse al laboratorio directamente, si se deseara emplear estos VR como comparación en los resultados de pacientes se tendría que realizar una modificación estadística para adecuarlos y poder usarlos como herramienta de interpretación clínica, posterior a esto se tendría que evaluar si dicha modificación se adecua a las necesidades de los pacientes. Cabe mencionar que este no fue el fin de este trabajo.

Por otro lado, al ser evaluados los VR propuestos para el laboratorio central del HE con resultados reales de pacientes asistentes a dicho establecimiento, se obtuvo adecuabilidad a los criterios de aceptación para ser transferidos y empleados al laboratorio como método de comparación en la interpretación de resultados sin necesidad de hacer modificación alguna.

Las discrepancias mostradas anteriormente entre los valores de referencia del fabricante contra los obtenidos para el laboratorio en estudio vienen dadas por las diferencias biológicas poblacionales, una de las cuales corresponde a los estados fisiológicos por las diferentes zona geográficas correspondientes a cada una de las poblaciones en estudio **(43)**, cabe recordar que los valores de referencia del fabricante se establecieron con población internacional, mientras que los obtenidos para el HE CMN SXXI fueron determinados a partir de una población mexicana proveniente del centro y sureste del país. Lo anterior concuerda con estudios realizados para la determinación de valores de referencia de distintas zonas geográficas para evaluar el comportamiento de dichos valores y decretar si tiene relevancia el establecer los propios, autores como Addai-Mensah y cols. Y Yalew y cols. quienes refieren que al establecer dichos valores con poblaciones de diferentes zonas geográficas se obtienen contrastes al realizar estudios en distintos países e incluso entre ciudades del mismo país, esto involucra factores diversos, en primer lugar, la altitud de la zona geográfica donde se ubica la población, así como la etnia, dieta y costumbres **(43, 44)**.

Con lo explicado anteriormente se muestra la gran relevancia que tiene el establecer cada laboratorio sus propios valores de referencia y de esta manera aumentar la fiabilidad de los resultados que emiten, de esta manera se garantiza que el valor de referencia con el que se compara cada resultado de los pacientes concuerda con las características de la población atendida **(8)** evitando así diagnósticos o tratamientos erróneos que causan pérdida de recursos como tiempo y dinero tanto al hospital que atiende como a los pacientes que son los principales afectados, siendo esto lo menos grave, pues recibir diagnósticos erróneos conlleva a recibir tratamientos inadecuados que podrían poner en peligro el verdadero estado de salud del paciente.

11. CONCLUSIONES

- ✓ Se obtuvieron los valores de referencia específicos para los asistentes al laboratorio central del Hospital de Especialidades del CMN SXXI los cuales servirán como una herramienta clínica en la mejora para la interpretación de resultados inclinada a decisiones clínicas.

- ✓ Los valores de referencia obtenidos muestran diferencias internas por sexo y externas al comparar contra datos del fabricante, demostrando que diversos factores modifican los procesos fisiológicos de cada conjunto poblacional. Por lo tanto, es necesario establecer valores de referencia específicos para cada laboratorio dependiendo de sus propias particularidades y sobre todo de los usuarios asistentes.
- ✓ Al verificar la transferibilidad de los parámetros en estudio (Hb, HCT, RBC, WBC, PQ), se acepta el empleo de los valores de referencia propuestos para el laboratorio del HE CMNSXXI. Con esto, el laboratorio tiene una herramienta confiable para asegurar que los valores de referencia utilizados son adecuados para su población y metodología, incrementando la utilidad diagnóstica del reporte de resultados.
- ✓ Al ser parámetros biológicos los que se están evaluando, cualquier cambio en el tipo de población o metodología empleada deberá llevar a una reevaluación de los valores de referencia para verificar que siguen siendo los adecuados o no en la interpretación de resultados.
- ✓ La obtención de valores de referencia para los parámetros evaluados es un aporte importante que servirá como referencia para aquellas instituciones o investigadores que se interesen por evaluar sus propios valores de referencia, así como para futuras investigaciones para clasificar adecuadamente a la población atendida.

12. REFERENCIAS

1. Díaz PD, Santoyo PM. **2019**. El Laboratorio Clínico en la mejoría continúa de la calidad. Rev Ciencias Médicas. 23(3):357-359.
2. IMSS. **2023**. "Unidades de Medicina Familiar 2250-003-002." Recuperado de <http://repositorio.imss.gob.mx/normatividad/DNMR/Procedimiento/2250-003-002.pdf> el 10-marzo-2023

3. Pérez Valero V. **2011**. El laboratorio Clínico en el sistema asistencial. Medicina de Familia SEMERGEN. 37(3), 111-112.
4. Campuzano Maya G. **2019**. Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba. Medicina & Laboratorio; 19(1 y 2) 11-68.
5. Gobierno de México. **2021**. Unidades de tercer nivel. IMSS. Recuperado de <https://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202110/452> el 2 de agosto del 2022.
6. Nieto Camacho Raúl. **2004**. Principios universales en hematología. México. pp 19-24
7. Cuevas-García C. **2016**. El Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y la generación del conocimiento. Rev. Med. Inst. Mex. Seg. Soc. 54(2), 116-117.
8. Leasnett Yoll-Guilarte, Acosta-García E. **2022**. “Verification and transfer of reference intervals of routine biochemical variables”. 26(4), 365-374.
9. ISO 15189. **2012**. Los laboratorios médicos - Requisitos para la calidad y la competencia. ISO, Ginebra.
10. CLSI. **2010**. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 3ra Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
11. González de la Presa B, et al. **2017**. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. Revista del Laboratorio Clínico. 10(2), 91-94.

12. Mejía-Saldarriaga SS, Agudelo Rendón D, Bossio-Zapata F, Sánchez-Cifuentes E, et al. **2019**. Determinación de intervalos biológicos de referencia para adultos en el equipo hematológico BC-5000 de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia, Medellín 2017. *Iatreia*. 32(2):92-101.
13. Guyton A, Hall J. *Respiración* **2011**. Tratado de Fisiología médica. 12ª ed. Elsevier.
14. Ferrer JM. **1999**. Adaptación humana a la extrema altura. Instituto Municipal del Deporte de Vitoria. 19(89), 197-206.
15. Peña Tumay A. E. **2018**. Validación para la transferencia de los intervalos de referencia de la citometría hemática establecidos por la OMS a la población de hombres y mujeres de entre 20 a 40 años, atendidos en un laboratorio privado, siguiendo el protocolo de la guía EP28-A3C del CLSI. Lima. 2018. [Tesis de Licenciatura, Universidad Norbert Wiener].
16. Díaz Piedra P. **2012**. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*. 59(4), 243-250.
17. Algeciras-Schimnich A. **2020**. Intervalos de Referencia: Conceptos, interpretación y protocolos de verificación recomendados por CLSI EP28-A3c. AACC Better Health Through Laboratory Medicine. Recuperado de <https://www.aacc.org/advocacy-and-outreach/global-lab-quality-initiative/webinars-en-espanol/2020/intervalos-de-referencia> el 20 de septiembre del 2022.

18. De La Rosa Reséndiz L. 2006. Valores de referencia hematológicos en población adulta de trabajadores de la Delegación Azcapotzalco de la Ciudad de México. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM.
19. Muñoz Andon A. **2017**. Intervalos de referencia biológicos. Tesis de grado. Universidad Zaragoza.
20. Fuentes Arderiu X. **2011**. Intervalos de referencia biológicos1. Laboratory Clínic. Hospital Universitario de Bellvitge. Cataluña, España. Recuperado de <https://www.ifcc.org/media/215857/Intervalos%20de%20referencia%20biol%C3%B3gicos%20DIV.pdf> el 7 de septiembre del 2022
21. Salwa B. **2021**. Hematologic reference values for healthy adult Saudis. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Vol 43(3), 53. recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.1065> el 27 de septiembre del 2022.
22. Corona-Martínez L, Fonseca-Hernández M. **2021**. Acerca del carácter retrospectivo o prospectivo en la investigación científica. Medisur. 19(2), 330-338 recuperado de <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4501> el 8 de septiembre del 2022.
23. Analizadores hematológicos automatizados serie XN. **2012**. Sysmex. Recuperado de <https://www.sysmex.com/la/es/Products/Documents/XN-Espanol.pdf> el 1 de octubre del 2022.
24. Cochrane. **2019**. Setting eligibility criteria for including studies in the review. MECIR Manual. Recuperado de:

<https://community.cochrane.org/mecir-manual/standards-conduct-new-cochrane-intervention-reviews-c1-c75/developing-protocol-review-c1-c23/setting-eligibility-criteria-including-studies-review-c5-c13> el 17 de septiembre del 2022.

25. IFCC. **2022**. International federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Recuperado de <https://www.ifcc.org/resources-downloads/> el 20 de octubre del 2022.
26. Pérez J. **2013**. ¿Media y Desviación estándar o Mediana y Rango intercuartílico? La matemática y la estadística. Obtenido de: <https://jllopisperez.com/2013/11/09/media-y-desviacion-estandar-o-mediana-y-rango-intercuartilico/> el noviembre del 2022.
27. Cuestas E. **2016**. Intervalos de referencia para la construcción de percentiles Medicina basada en la evidencia. Vol. 27- No. 1.
28. Matt Bogнар. **2021**. Department of Statistics and Actuarial Science. University of Iowa. Obtenido de <https://homepage.divms.uiowa.edu/~mbognar/> el 9 de octubre del 2022.
29. JMP. Statistical Discovery. **2023**. Prueba de ji cuadrado de bondad de ajuste. Recuperado de https://www.jmp.com/es_co/statistics-knowledge-portal/chi-square-test/chi-square-goodness-of-fit-test.html#:~:text=La%20prueba%20ji%20cuadrado%20de%20bondad%20de%20ajuste%20es%20una,representativos%20de%20la%20poblaci%C3%B3n%20completa. El 07 de marzo del 2023.

30. Huerta Aragonés JH, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap, editor. Curso de Actualización Pediatría **2018**. Madrid: Lúa; 2018. p. 507-6. Recuperado de https://www.aepap.org/sites/default/files/507-526_hematologia_practica.pdf el 8 de agosto del 2022.
31. Barrera Ramírez, Lourdes María. **2004**. citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 17(1), 42-55. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852004000100007&lng=es&tlng=es. El en 11 de marzo de 2023.
32. Ojor A., Nurudeen H., et al. **2019**. Establishment of reference values for selected hematological parameters in Young adult Nigerians. PLoS ONE 14(4) recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213925> el 2 de noviembre del 2022
33. Mengistu Sissay T, Tibebe M, Wasihun T, Tsegaye A. **2021**. Hematological reference intervals for adult population of Dire Dawa town, East Ethiopia. PLoS ONE 16(2): recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244314> el 4 de noviembre del 2022.
34. González G. F, et al. **2007**. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. Rev. Fac. Med. 15(1). Recuperado de

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562007000100010)

[52562007000100010](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562007000100010) el 20 de septiembre del 2022.

35. Penaloza D, J Arias-Stella, FRCP. **2007**. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes. 115: 1132-1146
36. G. Butrous, MB, ChB, PhD, et al. **2008**. Pulmonary Vascular Disease in the Developing World. 118:1758-1766.
37. Donegani E, Hillebrandt D, Windsor J, Küpper T, et al. **2012**. People with Pre-existing Cardiovascular Conditions Going to the Mountains. IUAA. Suiza.
38. De Córdoba M. **2021**. Adaptación respiratoria a la altitud. Recuperado de <http://fisiologoi.com/paginas/ALTITUD/altitudindice.htm> el 9 de octubre del 2022.
39. Haileslasie H, Tsegaye A, et al. **2020**. Community based hematological reference intervals among apparently healthy adolescents aged 12-17 years in Mekelle city, Tigray, northern Ethiopia: A cross sectional study. PLoS One. 14;15(9): doi: 10.1371/journal.pone.0234106
40. INEGI. **2022**. "Estadísticas de defunciones registradas de enero a junio del 2022" obtenido de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf> el 10-marzo-2023
41. Béavogui AH, Touré AA, et al. **2020**. Haematological and Biochemical Reference Values for Healthy Population of Maferinyah Rural Community in Guinea. Biomed Res Int. 3; 2020:8605485. doi: 10.1155/2020/8605485.

42. Guillén Vivanco M. D. **2010**. Valores referenciales de recuento de plaquetas en la población estudiantil masculina de 12 a 19 años de los colegios fiscales de la ciudad de Loja. Ecuador. 2010. [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional de Loja]. Recuperado de <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/6501/1/MAR%C3%8DA%20DANIELA%20GUILL%C3%89N%20VIVANCO.pdf> el 11 de noviembre del 2022
43. Addai-Mensah O, Gyamfi D, et al. **2019**. Determination of Haematological Reference Ranges in Healthy Adults in Three Regions in Ghana. *Biomed Res Int.* 5; 2019:7467512. doi: 10.1155/2019/7467512.
44. Yalew A, Terefe B, Alem M, Enawgaw B. **2016**. "Hematological reference intervals determination in adults at Gondar university hospital, Northwest Ethiopia." *BMC Res Notes.* 2;9(1):483. doi: 10.1186/s13104-016-2288-8