



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO**

**“DETERMINACIÓN DE INTERVALOS DE REFERENCIA PARA 26
PARÁMETROS DE UN ANALIZADOR HEMATOLÓGICO AUTOMATIZADO EN
UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN, DISTRITO
METROPOLITANO DE QUITO, 2024”**

AUTORES:

DANNY JOSSUE HINOSTROZA ACHIG

VIVIANA CAROLINA NOBOA BARBA

DIRECTORA:

Mtr. MARCELA MARDONES MONTANARES

QUITO, 2025

DEDICATORIA

A mis padres Luis Hinostroza y Alba Achig, ya que ellos siempre serán mi ejemplo de fortaleza, esfuerzo y dedicación en cada paso de mi vida. Ellos me enseñaron el valor del trabajo y la honestidad para seguir adelante y cumplir cada una de mis metas. Su sacrificio para que pueda cumplir mi sueño es el mejor regalo que me han dado.

A mi hermano y familia por su constante apoyo y motivación durante este largo camino. Este logro representa la confianza que siempre depositaron en mí.

Danny Hinostroza

A mi madre Viviana y mi hermano Julián, su fortaleza, cariño y apoyo incondicional siempre me impulsarán para alcanzar cada una de mis metas.

A mis abuelos Víctor y Yolanda, por ser la luz que siempre guiara mi camino. Son un verdadero ejemplo a seguir para mí.

A mi familia, por acompañarme y verme crecer, su constante motivación y comprensión ha sido fundamental para culminar con éxito esta etapa de mi vida. Gracias por la confianza que depositaron en mí, me enorgullece compartir este logro con ustedes.

Carolina Noboa

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser nuestro protector y fortalecernos en momentos difíciles.

A nuestros padres, por ser un buen ejemplo día a día. Su sacrificio y cariño fueron esenciales para que todo esto sea posible.

A nuestra universidad, por recibirnos y permitirnos cumplir nuestro sueño, dándonos oportunidades para nuestro desarrollo profesional y personal.

A nuestros docentes, por compartir sus conocimientos durante todos estos años. En especial, a nuestra directora, Mtr. Marcela Mardones, por su paciencia y por ser una guía en la etapa final de nuestra formación profesional.

Al personal del laboratorio clínico del hospital de segundo nivel del Distrito Metropolitano de Quito, por abrirnos las puertas de la institución y apoyarnos durante la realización de este proyecto.

RESUMEN

Introducción: Establecer intervalos de referencia acordes con la población atendida en un laboratorio clínico es de importancia para garantizar un diagnóstico preciso y confiable. La necesidad de definir intervalos representativos que consideren factores como la edad, el sexo, la etnia, el tabaquismo y la geografía, ha incrementado debido a la automatización y centralización de los procesos analíticos. Estos factores son conocidos como criterios de partición y permiten subdividir la población en grupos con características fisiológicas homogéneas, mejorando la interpretación clínica de los resultados hematológicos.

Metodología: Se llevo a cabo un estudio descriptivo y transversal con el análisis de una base de datos anonimizada, proveniente del laboratorio clínico de un hospital de segundo nivel de atención ubicado en el Distrito Metropolitano de Quito. En la base se incluyeron registros de pacientes que asistieron al servicio de consulta externa en calidad ambulatoria, en el año 2024. Se aplicó un enfoque indirecto y métodos estadísticos no paramétricos para la depuración de los datos y la obtención de los intervalos de referencia. La normalidad de los parámetros se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk; la presencia de valores atípicos, con las pruebas de Tukey y Grubbs; y la partición por sexo, con la prueba U de Mann–Whitney. Los intervalos de referencia se determinaron con los percentiles 2.5 y 97.5, y la concordancia con intervalos previos se evaluó mediante el índice Kappa de Cohen.

Resultados: Se establecieron intervalos de referencia específicos para 26 parámetros hematológicos. En aquellos parámetros en los que se identificaron diferencias significativas entre hombres y mujeres, se generaron intervalos separados para cada sexo. Los resultados evidenciaron una alta concordancia en algunos parámetros con los intervalos previamente utilizados, mientras que otros mostraron discrepancias que justifican su actualización. La verificación final confirmó la transferibilidad de los intervalos obtenidos, de acuerdo con los criterios de aceptación establecidos.

Conclusiones: Los nuevos intervalos de referencia propuestos reflejan con mayor precisión las características hematológicas de la población analizada, fortaleciendo la confiabilidad del diagnóstico clínico en el hospital. Este estudio aporta una base metodológica sólida para la actualización de intervalos de referencia en otros laboratorios del país, promoviendo la calidad en los resultados analíticos.

Palabras clave: intervalos de referencia, análisis hematológico, equipos de laboratorio clínico, hospital de segundo nivel de atención.

ABSTRACT

Introduction: In clinical laboratories, establishing reference intervals aligned with the characteristics of the attended population is essential to ensure accurate and reliable diagnoses. The growing automation and centralization of analytical processes have increased the need for representative intervals that consider factors such as age, sex, ethnicity, diet, physical activity, smoking, and geography. These partitioning criteria allow dividing the population into homogeneous subgroups, improving the clinical interpretation of hematological results.

Method: A descriptive and cross-sectional study was conducted using an anonymized database from the clinical laboratory of a second-level hospital in the Metropolitan District of Quito. The dataset included results from outpatients during 2024. Indirect sampling and non-parametric statistical methods were applied to clean the data and establish reference intervals. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test; outliers were identified through the Tukey and Grubbs methods; and sex partitioning was evaluated using the Mann–Whitney U test. Reference intervals were determined with the 2.5th and 97.5th percentiles, and concordance with previous intervals was analyzed using Cohen’s Kappa index.

Results: Specific reference intervals were established for 26 hematological parameters. For those parameters in which statistically significant differences were identified between males and females, sex-specific intervals were generated. The results showed a high degree of concordance for some parameters with the previously used intervals, while others demonstrated discrepancies that justify their update. Final verification confirmed the transferability of the obtained intervals according to the established acceptance criteria.

Conclusions: The new reference intervals accurately reflect the hematological characteristics of the analyzed population, enhancing diagnostic reliability in the hospital setting. This study provides a methodological foundation for updating reference intervals in other laboratories across the country, contributing to the quality improvement in clinical results.

Key words: reference intervals, hematological test, clinical laboratory equipment, secondary care hospital

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	i
CERTIFICACIÓN.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT	vii
TABLA DE CONTENIDO.....	viii
LISTA DE TABLAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ANEXOS	xiii
LISTA DE SIGLAS	xiv
INTRODUCCIÓN	13
CAPÍTULO I.....	15
1.1. Planteamiento del problema.....	15
1.2. Justificación	16
1.3. Pregunta de investigación	17
1.4. Objetivos	17
1.4.1. Objetivo general	17
1.4.2. Objetivos específicos.....	18
1.5. Limitación del estudio.....	18
CAPÍTULO II	19
MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL	19
2.1. Antecedentes	19
2.2. Marco Teórico	19
2.2.1. Intervalos de referencia en el laboratorio clínico	21
2.2.2. Importancia de los intervalos de referencia.....	21
2.2.3. Normativas y estándares internacionales	22
2.2.3.1 CLSI - Guía EP28-A3C.....	22
2.2.3.2 Norma ISO 15189:2012	23
2.2.3.3 Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM)	23
2.2.3.4 Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC)	23
2.2.4. Métodos para la determinación de intervalos de referencia	24
2.2.4.1 Selección de individuos de referencia.....	24
2.2.4.2 Criterios de inclusión	25
2.2.4.3 Criterios de exclusión.....	25
2.2.4.4 Criterios de partición.....	25

2.2.4.5	Consideraciones preanalíticas y analíticas	26
2.2.4.6	Enfoque directo e indirecto en la determinación de intervalos de referencia.....	26
2.2.4.7	Metodología indirecta aplicada a intervalos de referencia	28
2.2.4.8	Estadística para establecer intervalos de referencia	28
2.2.4.9	Validación, verificación y transferibilidad de intervalos de referencia.....	29
2.2.5.	Aplicabilidad de los intervalos de referencia en la población local	31
2.2.6.	Factores que influyen de la variabilidad biológica.....	32
2.2.6.1	Edad y sexo.....	32
2.2.6.2	Menstruación	33
2.2.6.3	Embarazo	34
2.2.6.4	Menopausia.....	35
2.2.6.5	Altitud geográfica	35
2.2.7.	Control o aseguramiento de la calidad	36
2.2.8.	Biometría hemática	37
2.2.8.1	Métodos para biometría hemática en el laboratorio clínico.....	38
2.2.8.2	Ajustes de hemoglobina por factores externos	41
2.2.8.3	Utilidad clínica	43
2.2.8.4	Alteraciones en la biometría hemática.....	43
2.3.	Marco conceptual	45
CAPÍTULO III.....	46
3.1.	Tipo de estudio.....	46
3.2.	Población.....	46
3.3.	Tamaño de muestra.....	46
3.3.1.	Criterios de inclusión	47
3.3.2.	Criterios de exclusión.....	47
3.3.3.	Criterios de partición.....	47
3.4.	Fases del estudio	47
3.4.1.	Fase uno: Solicitudes, aprobaciones y autorizaciones.....	47
3.4.2.	Fase dos: Caracterización de la población de estudio	48
3.4.3.	Fase tres: Control de calidad interno y calibración del analizador hematológico	49
3.5.	Codificación de variables y base de datos	50
3.5.1.	Operacionalización de variables.....	52
3.6.	Análisis estadístico.....	53
CAPÍTULO IV.....	56
4.1.	Proceso de selección de muestra.....	56
4.1.1.	Depuración inicial base de datos	56
4.1.2.	Prueba de normalidad de los 26 parámetros hematológicos	56

4.1.2.1	Hombres	56
4.1.2.2	Mujeres.....	57
4.2.	Detección de valores atípicos	58
4.2.1.	Valores atípicos en los resultados de biometría hemática en el grupo de hombres.....	59
4.2.2.	Valores atípicos en los resultados de biometría hemática en el grupo de mujeres.....	61
4.3.	Criterios de partición de la muestra	63
4.3.1.	Sexo.....	63
4.4.	Estimación de la consistencia y transferibilidad de los intervalos de referencia. 65	
4.4.1.	Comparación entre los intervalos antiguos y los establecidos en este estudio	65
4.4.2.	Cálculo del índice de concordancia (Kappa de Cohen).....	67
4.4.3.	Interpretación de los resultados del índice Kappa.....	68
4.4.4.	Conclusión sobre la consistencia y transferibilidad	71
4.5.	Transferencia y verificación de intervalos de referencia	71
4.5.1.	Criterios de aceptación y rechazo según la guía CLSI EP28-A3c	71
4.5.2.	Verificación del intervalo de referencia	72
DISCUSIÓN		75
CONCLUSIONES.....		78
RECOMENDACIONES.....		80
BIBLIOGRAFÍA.....		81
Anexos		87

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Principales factores preanalíticos y analíticos que influyen en la determinación de intervalos de referencia.	26
Tabla 2 Características de los métodos estadísticos para establecer intervalos de referencia	28
Tabla 3 Variaciones hematológicas según la edad.....	33
Tabla 4 Variaciones hematológicas en relación con el ciclo menstrual	34
Tabla 5 Variaciones hematológicas durante el embarazo	34
Tabla 6 Variaciones hematológicas posmenopausia.....	35
Tabla 7 Variaciones hematológicas asociadas a hipoxia y altitud	36
Tabla 8 Ajustes a la concentración de hemoglobina (g/L) en incrementos de 500 msnm.....	41
Tabla 9 Ajustes a la concentración de hemoglobina por tabaquismo y cigarrillos por día.....	42
Tabla 10 Principales alteraciones en la biometría hemática	44
Tabla 11 Parámetros hematológicos seleccionados para el estudio.....	49
Tabla 12 Prueba de normalidad (Shapiro–Wilk) – Hombres.....	57
Tabla 13 Prueba de normalidad (Shapiro–Wilk) – Mujeres	58
Tabla 14 Prueba de Grubbs en los parámetros con distribución normal - Hombres	59
Tabla 15 Método de Tukey - Hombres	60
Tabla 16 Prueba de Grubbs en los parámetros con distribución normal - Mujeres	61
Tabla 17 Método de Tukey – Mujeres	62
Tabla 18 Resultados de la prueba U de Mann–Whitney.....	64
Tabla 19 Intervalos de referencia calculados y antiguos para los 26 parámetros hematológicos	66
Tabla 20 Escala de interpretación del índice Kappa	67
Tabla 21 Valores del índice Kappa y decisión sobre los intervalos de referencia.....	69
Tabla 22 Criterios de aceptación y rechazo en la verificación de intervalos de referencia	72
Tabla 23 Verificación de los intervalos de referencia.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Principio de impedancia	39
Figura 2 Citometría de flujo.....	41
Figura 3 Algoritmo del análisis estadístico para establecer intervalos de referencia	54
Figura 4 Algoritmo para la verificación y aplicación del índice Kappa de Cohen.....	55

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Carta de Interés Institucional	87
Anexo 2 Aprobación CEISH-PUCE.....	88
Anexo 3 Control de calidad interno del equipo Mindray BC-6200 (Año 2024).....	89
Anexo 4 Mantenimiento preventivo y desempeño del analizador hematológico.....	96
Anexo 5 Base de datos del año 2024 – Primera versión.....	97
Anexo 6 Base de datos del año 2024 – Primer filtro	97
Anexo 7 Base de datos – Segundo filtro (método de Grubbs)	97
Anexo 8 Base de datos – Segundo filtro (método de Tukey).....	97
Anexo 9 Clasificación de valores dentro y fuera de los límites establecidos.....	97
Anexo 10 Tablas de contingencia: valores dentro y fuera de los límites	98
Anexo 11 Proceso de verificación según los lineamientos del CLSI	98

LISTA DE SIGLAS

BH: Biometría hemática

CEN: Comité Europeo de Normalización (European Committee for Standardization)

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)

DMQ: Distrito Metropolitano de Quito

EFLM: Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

Hb: Hemoglobina

Hct: Hematocrito

HCM: Hemoglobina corpuscular media

IFCC: Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

IR: Intervalo de referencia

ISO: Organización Internacional de Normalización (International Organization for Standardization)

MPV: Volumen plaquetario medio (Mean Platelet Volume)

msnm: Metros sobre el nivel del mar

OMS: Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO)

PDW: Amplitud de distribución plaquetaria (Platelet Distribution Width)

PLT: Plaquetas

RBC: Conteo de glóbulos rojos (Red Blood Cells)

VCM: Volumen corpuscular medio

WBC: Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells)

INTRODUCCIÓN

Una de las principales áreas en la medicina de laboratorio es la hematología, al proporcionar información importante sobre el estado general de salud, la detección oportuna de enfermedades y el seguimiento de tratamientos. La biometría hemática se encuentra dentro de las pruebas más solicitadas en los servicios de un laboratorio clínico porque permite evaluar parámetros relacionados con los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, siendo así una herramienta esencial para la toma de decisiones médicas (Pinto et al., 2023).

Los intervalos de referencia (IR) son fundamentales para interpretar correctamente los resultados de laboratorio porque permiten diferenciar lo fisiológico de lo patológico (Ruiz Argüelles, 2009). Estudios a nivel internacional han demostrado que los IR no son universales y están influenciados por factores como la edad, el sexo, la etnia y las condiciones geográficas, en general por las características propias de una población. En este sentido, organismos como la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) y el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomiendan que cada laboratorio, en la medida de lo posible, establezca y valide sus propios IR en función de la población que atiende.

En Latinoamérica, los esfuerzos por determinar valores hematológicos de referencia en poblaciones específicas han evidenciado la importancia de la altitud como factor determinante en la variación de parámetros relacionados con la masa eritrocítica. En regiones de gran altura, la disminución de la presión parcial de oxígeno genera adaptaciones fisiológicas que se reflejan en mayores concentraciones de hemoglobina y hematocrito (Ortiz-Prado et al., 2021). Estas variaciones fisiológicas hacen evidente que los IR obtenidos en poblaciones de baja altitud no son adecuados para interpretar los resultados en poblaciones que habitan a miles de metros sobre el nivel del mar.

En nuestro país y particularmente en la ciudad de Quito, ubicada a aproximadamente 2.850 metros sobre el nivel del mar, la situación cobra especial relevancia. La población quiteña presenta características demográficas particulares que influyen directamente en los valores hematológicos. A pesar de ello, la literatura científica nacional sobre determinación de IR es limitada y en muchos casos los laboratorios clínicos continúan utilizando valores propuestos por fabricantes internacionales o por manuales de referencia extranjeros que no consideran las condiciones locales. Esta falta de datos específicos puede generar inconsistencias en la interpretación de resultados, con el riesgo de diagnósticos erróneos, sobreestimación de enfermedades o retrasos en la atención de patologías reales.

La necesidad de contar con IR propios para la población de Quito resulta aún más importante en hospitales de mayor nivel de atención, donde se concentran pacientes de diversa procedencia urbana y rural. En este contexto, disponer de IR ajustados a la población atendida no solo contribuye a mejorar la calidad de la atención médica, sino que también fortalece los procesos de control de calidad en el laboratorio clínico. Asimismo, contar con valores locales actualizados constituye un aporte significativo para la comunidad y abre la posibilidad de comparaciones con otras poblaciones andinas o de altura en la región latinoamericana.

En consecuencia, el presente estudio tiene como propósito establecer intervalos de referencia para 26 parámetros hematológicos de un analizador automatizado en un hospital de segundo nivel del Distrito Metropolitano de Quito (DMQ). Para ello, se seguirá la metodología indirecta propuesta por la guía EP28-A3c del CLSI, utilizando como fuente la base de datos de biometrías hemáticas realizadas en 2024 a pacientes atendidos en el servicio de consulta externa, en calidad ambulatoria. Este enfoque permitirá generar IR ajustados a la realidad local, que fortalezcan la interpretación clínica y contribuyan a la mejora continua de la calidad diagnóstica en el laboratorio.

CAPÍTULO I

1.1.Planteamiento del problema

La confiabilidad de los resultados emitidos por un laboratorio clínico depende de múltiples factores, entre los que se incluyen el desempeño analítico, la calibración de equipos, la calidad de los reactivos y la existencia de IR adecuados. La norma ISO 15189:2012 establece que los laboratorios clínicos están obligados a documentar y declarar el origen de sus IR, junto con valores críticos, interpretación de resultados, medidas de bioseguridad y fuentes de variabilidad (CEN, 2012). Sin embargo, en la práctica, este requerimiento suele ser ignorado frente a otros procesos administrativos y técnicos.

En Ecuador, la mayoría de los laboratorios clínicos no establecen sus propios IR. Esta práctica se observa principalmente en instituciones que cuentan con acreditación o que están en proceso de obtenerla. La ausencia de IR locales representa un desafío, ya que la literatura científica y las guías internacionales, como la CLSI EP28-A3c, señalan que los IR deben ser representativos de la población atendida, lo que garantiza diagnósticos más certeros y una atención clínica de mayor calidad (CLSI, 2010). La dependencia de intervalos proporcionados por fabricantes de equipos o extraídos de estudios internacionales implica un riesgo, puesto que estos valores suelen provenir de poblaciones con características demográficas y ambientales diferentes a las de la población ecuatoriana.

El uso de IR externos puede ocasionar interpretaciones erróneas en la práctica clínica. La transferibilidad de los IR debe ser evaluada y comprobada antes de su aplicación, ya que parámetros como hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas están sujetos a variaciones según edad, sexo, etnia, estilo de vida o condiciones ambientales como la altitud (CLSI, 2010). En este sentido, la altitud constituye un factor determinante, especialmente en países como Ecuador, donde gran parte de la población habita en zonas andinas. Diversos estudios han mostrado que vivir en condiciones de hipoxia relativa genera adaptaciones fisiológicas que modifican la concentración de eritrocitos y hemoglobina, lo que obliga a replantear los IR estándar (Martínez Raza, 2019).

La automatización de procesos y la centralización de los sistemas de información en los laboratorios modernos han aumentado la necesidad de estandarizar y actualizar los IR utilizados. La aplicación de valores inadecuados puede derivar en sobrediagnósticos, diagnósticos tardíos o tratamientos innecesarios, afectando directamente la seguridad del paciente y la eficiencia del sistema de salud (Martínez Raza, 2019). Esta problemática se acentúa en hospitales públicos de segundo nivel, que atienden a una gran proporción de la población y donde la precisión diagnóstica es clave para la referencia oportuna a centros de mayor complejidad.

En la actualidad, el hospital de segundo nivel ubicado en el DMQ no cuenta con intervalos de referencia hematológicos específicos para la población atendida. La interpretación de los resultados se basa en IR generales o en los proporcionados por el

fabricante del analizador automatizado, sin validación previa. Lo cual limita la capacidad de identificar variaciones clínicas reales, ya que no se consideran factores propios de la población local, como el sexo, la edad o la altitud de residencia (2.850 msnm en promedio). La carencia de IR ajustados a estas condiciones representa un vacío crítico que pone en riesgo la calidad del diagnóstico y la toma de decisiones médicas.

De esta manera, es crucial establecer intervalos de referencia hematológicos propios y actualizados para la población del hospital de segundo nivel de atención del DMQ. Al considerar las variables locales, como el sexo, se pueden reducir errores diagnósticos y brindar mayor seguridad al paciente. De esta manera podemos contribuir al cumplimiento de estándares internacionales como la norma ISO 15189:2012 y las recomendaciones del CLSI, fortaleciendo la calidad del servicio de laboratorio y aportando evidencia útil para la práctica clínica y la investigación en el país.

1.2. Justificación

Un componente esencial para la práctica clínica y el diagnóstico de laboratorio es la determinación de IR. Estos valores son útiles para establecer parámetros comparativos que orientan la toma de decisiones médicas, contribuyendo a la detección oportuna de enfermedades y la implementación de medidas preventivas y terapéuticas (CLSI, 2010). Autores como Yassin et al (2022) mencionan que los IR no son universales y que se ven afectados entre poblaciones debido a factores de variabilidad biológica.

La biometría hemática ocupa un lugar prioritario dentro de los exámenes de laboratorio, ya que evalúa los tres linajes celulares de la sangre: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Al realizar esta prueba de laboratorio se obtiene información cuantitativa y morfológica que es importante para el diagnóstico de múltiples enfermedades hematológicas y sistémicas. Por ello, la interpretación de los parámetros hematológicos brinda un apoyo diagnóstico importante para identificar patologías como infecciones, anemias, leucemias, policitemias, entre otras (Pinto et al., 2023). El disponer IR ajustados a la población es un requisito indispensable para garantizar la precisión en la evaluación clínica.

Un ejemplo de la influencia de los factores de variabilidad en los parámetros hematológicos es la hemoglobina. Este marcador, es importante para el diagnóstico de anemia y se ve modificado por condiciones geográficas como la altitud, hábitos como el tabaquismo y diferentes etnias. En 2024 la Organización Mundial de la Salud reportó que entre poblaciones afroamericanas y blancas se pueden observar diferencias de hasta 10 g/L en la concentración de hemoglobina, lo cual evidencia la necesidad de establecer IR ajustados a características poblacionales específicas.

Cada laboratorio clínico está en la obligación de definir sus propios IR, ya sea a partir de muestras o datos representativos de individuos aparentemente sanos. Además, se deben tomar en cuenta los factores de variabilidad que puedan influir en los resultados (Chuah et al., 2023). A pesar de estas recomendaciones, en muchos países, incluidos los de América Latina,

se continúa utilizando intervalos propuestos por fabricantes de equipos o extraídos de la literatura internacional, sin validar su aplicabilidad en poblaciones locales. Este problema adquiere especial relevancia en contextos como el ecuatoriano, donde la altitud es un determinante fisiológico significativo y donde la evidencia local en torno a IR hematológicos aún es limitada.

En el caso del DMQ, situado a 2.850 metros sobre el nivel del mar, la falta de IR hematológicos específicos para la población atendida en hospitales de segundo nivel representa un desafío para la práctica médica. La interpretación de resultados con base en valores de referencia foráneos puede generar errores en la clasificación clínica de los pacientes y, en consecuencia, afectar negativamente la toma de decisiones terapéuticas. De allí surge la necesidad de desarrollar investigaciones locales que establezcan IR confiables, representativos y acordes con la realidad de la población.

La justificación de esta investigación radica en varios ejes: en primer lugar, la pertinencia clínica de contar con IR que mejoren la precisión diagnóstica y reduzcan el riesgo de errores médicos; en segundo lugar, el cumplimiento de normativas y estándares internacionales, como las recomendaciones del CLSI que demandan la validación o establecimiento de intervalos propios; finalmente, la contribución al fortalecimiento de la calidad en los procesos de laboratorio, aspecto indispensable para la acreditación y mejora continua de los servicios de salud.

Es así como esta investigación busca responder a una necesidad concreta: el establecimiento de IR hematológicos ajustados a la población atendida en el hospital de segundo nivel de atención del DMQ. Los resultados no solo tendrán impacto inmediato en la práctica clínica del hospital, sino que también podrán servir como insumo para futuras iniciativas en otros centros de salud del país. De esta manera, se pretende aportar al desarrollo de un sistema de laboratorio clínico más confiable, seguro y adaptado a las características de la población ecuatoriana.

1.3.Pregunta de investigación

¿Cuáles serán los intervalos de referencia para 26 parámetros de biometría hemática en pacientes ambulatorios atendidos en un hospital de segundo nivel del DMQ, determinados a partir de una población seleccionada mediante criterios de inclusión y exclusión, y segmentados conforme al sexo?

1.4.Objetivos

1.4.1. *Objetivo general*

Establecer los intervalos de referencia para 26 parámetros de un analizador hematológico automatizado, en un hospital de segundo nivel de atención, DMQ, 2024.

1.4.2. *Objetivos específicos*

- Segmentar la población de la base de datos anonimizada con el fin de conformar subgrupos homogéneos según el sexo.
- Identificar valores atípicos en la base de datos anonimizada mediante técnicas estadísticas para mejorar la precisión del análisis.
- Estimar la consistencia y transferibilidad de los intervalos de referencia obtenidos con los previamente utilizados para los 26 parámetros hematológicos.

1.5.Limitación del estudio

La presente investigación se relaciona con el uso de una base de datos retrospectiva, lo cual hace imposible garantizar el control riguroso de las condiciones preanalíticas. Esto impide verificar de manera directa los procedimientos empleados en la toma, conservación y procesamiento de las muestras biológicas. Esto constituye una fuente potencial de sesgo, debido a que determinados valores podrían no reflejar de forma confiable el estado fisiológico de los individuos analizados.

Con el propósito de asegurar la representatividad y calidad de los datos, se implementaron estrategias de depuración estadística. Primero, se excluyeron los registros que evidenciaban valores improbables o inconsistentes con el perfil esperado en individuos aparentemente sanos. De igual manera, siguiendo las recomendaciones establecidas por la guía CLSI EP28-A3c para estudios con muestreo indirecto, se aplicaron filtros estadísticos basados en el rango intercuartílico y representaciones gráficas mediante diagramas de caja y bigotes, con el objetivo de identificar anomalías.

Para evaluar la normalidad de cada parámetro hematológico, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk. En los casos que se confirmó una distribución normal, se aplicó la prueba de Grubbs con el objetivo de detectar y excluir valores atípicos. Asimismo, se descartaron los registros incompletos, duplicados o con inconsistencias. De esta forma se garantizó que los datos sean representativos de la población y confiables para el análisis estadístico correspondiente.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1. Antecedentes

En 1968, Grasbeck y Fellman publicaron el artículo titulado “Normal values and statistics”, considerado uno de los primeros trabajos en este campo, en el cual introdujeron el concepto de “valores normales” como base para evaluar resultados individuales (Grasbeck & Fellman, citado en Ozarda, 2016). Con el tiempo, se reconoció que el término “normal” podía ser engañoso y se adoptó el concepto de “valores de referencia”, definidos como la distribución de resultados obtenidos en una población saludable bien caracterizada (Ozarda, 2016).

Entre 1987 y 1991, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) publicó una serie de artículos en los que recomendaba que cada laboratorio aplicara procedimientos específicos para establecer sus propios IR. Aunque en las décadas siguientes hubo importantes avances, el documento más utilizado y relevante en este campo es la norma CLSI EP28-A3c, titulada *Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory* (CLSI, 2010). Esta guía describe los requisitos mínimos para la selección de individuos de referencia, consideraciones preanalíticas y analíticas, análisis de datos y métodos estadísticos para calcular los límites del IR (CLSI, 2010; Ozarda, 2016). Además, establece que cada laboratorio debe validar periódicamente sus IR y, de ser posible, generar valores propios en función de su población local.

Diversas investigaciones han mostrado que los IR propuestos por fabricantes o fuentes externas no siempre se ajustan adecuadamente a poblaciones locales, en especial cuando existen factores demográficos o ambientales específicos. En el 2024 se realizó un estudio en regiones de gran altitud, se evidenció que las concentraciones de hematíes, hemoglobina y hematocrito cambian con respecto a las poblaciones de menor altitud, lo que resalta la necesidad de establecer IR adaptados a zonas de altura (Yuan & Zhuang, 2024). De igual forma, en África oriental y meridional, Karita et al. (2009) compararon sus IR locales con valores estadounidenses y encontraron diferencias significativas en varios parámetros hematológicos, lo cual puede afectar la interpretación clínica si se emplean intervalos no apropiados.

En Latinoamérica, algunos estudios han buscado establecer valores hematológicos en poblaciones de altura. Se ha reportado que la menor presión parcial de oxígeno provoca adaptaciones fisiológicas que incrementan parámetros relacionados con la masa eritrocítica, como la hemoglobina y el hematocrito. Dichas adaptaciones pueden variar según el sexo, la edad y el tiempo de residencia en altitud, lo que implica que los IR deben considerarse estratificados o particionados (Ortiz-Prado et al., 2021).

En el contexto ecuatoriano, la literatura sobre determinación local de IR hematológicos es limitada, ya que no se han identificado estudios recientes que documenten valores actualizados para múltiples parámetros en la población quiteña. Un trabajo reciente en el

ámbito de gasometría y hematocrito en Quito, realizado en voluntarios sanos, consideró una altitud de 2.850 metros sobre el nivel del mar (msnm) para explorar rangos normales adaptados (Vélez Páez et al., 2025). Aunque no se enfocó en la totalidad de los parámetros hematológicos obtenidos mediante analizadores automatizados, resalta la importancia de generar valores locales que contemplen el efecto de la altitud.

La ausencia de datos locales confiables representa un riesgo para la adecuada interpretación clínica de resultados. El uso de IR que no reflejan la realidad poblacional puede derivar en sobrediagnósticos o diagnósticos erróneos, la indicación de tratamientos innecesarios o demoras en la identificación de patologías reales. En un hospital de segundo nivel, la disponibilidad de IR adecuados contribuye significativamente a mejorar la interpretación de los resultados, fortaleciendo la calidad del proceso diagnóstico-laboratorial y apoyando la toma de decisiones médicas.

En este sentido, existe un vacío en la disponibilidad de IR para parámetros hematológicos ajustados a las condiciones específicas de altitud, edad y sexo de la población local, considerando además las recomendaciones de las guías internacionales. En consecuencia, el presente estudio busca aportar al conocimiento local mediante la determinación de IR para 26 parámetros hematológicos en un hospital de segundo nivel del DMQ, lo que servirá de base para la práctica clínica, la gestión de calidad y futuros estudios comparativos.

2.2.Marco Teórico

2.2.1. Intervalos de referencia en el laboratorio clínico

Los intervalos de referencia son un componente esencial en la interpretación de resultados de laboratorio clínico, al definirse como el rango de valores que engloba el 95% de los resultados de una población aparentemente sana (CLSI, 2010). Constituye una de las herramientas más utilizadas en la toma de decisiones médicas, ya que permite establecer si un individuo puede considerarse saludable o no.

El establecimiento de IR confiables y controlados constituye una tarea esencial para todo laboratorio clínico, sin embargo, en la práctica representa un desafío considerable por la dificultad para reunir un número adecuado de datos o sujetos de referencia, controlar las variables preanalíticas y aplicar los métodos estadísticos de manera apropiada (Ichihara et al., 2017).

Con el objetivo de estandarizar el proceso para definir intervalos de referencia, en 1996 se publicó la primera guía internacional titulada *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory*, resultado de la colaboración entre el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). La versión más reciente, emitida en 2010, corresponde al documento CLSI/IFCC EP28-A3c (antes C28-A3). No obstante, las directrices presentan un carácter mayormente teórico y su aplicabilidad práctica ha sido cuestionada. En realidad, persisten controversias respecto a los aspectos metodológicos como el fundamento de la exclusión secundaria, la elección entre procedimientos paramétricos o no paramétricos, y los criterios para decidir la necesidad de subdividir los valores de referencia (Ichihara et al., 2017).

Varios de los factores como la edad, el origen étnico, la dieta, la actividad física intensa o la presencia de enfermedades llegan a modificar los valores considerados normales, dificultando su correcta interpretación. Además, el tamaño insuficiente de la muestra puede afectar la precisión en la definición de los límites del intervalo, hecho que aumenta el riesgo de interpretaciones erróneas, costos innecesarios y posibles riesgos en la seguridad del paciente (CLSI, 2010).

En este sentido, los intervalos de referencia no solo constituyen un rango numérico, sino también una medida comparativa que orienta la valoración clínica, haciendo indispensable el desarrollo de métodos estadísticos más eficientes y robustos frente a datos atípicos, para garantizar decisiones diagnósticas más seguras.

2.2.2. Importancia de los intervalos de referencia

Los intervalos de referencia proporcionan un marco de comparación que permite identificar desviaciones que puedan estar asociadas a condiciones patológicas, facilitando la toma de decisiones clínicas, detección temprana de enfermedades y monitoreo terapéutico.

En hematología los intervalos de referencia son relevantes debido a que muchos parámetros varían según edad, sexo, estado fisiológico o condiciones ambientales, aplicar intervalos no representativos puede conducir a interpretaciones erróneas o falta de valoración de hallazgos clínico (Yassin et al., 2022).

En este sentido, los IR constituyen una herramienta clave en hematología porque permiten distinguir entre valores fisiológicos y alteraciones patológicas. Sin embargo, su utilidad depende de que estos intervalos reflejen de manera fiel las características de la población estudiada. Factores como edad, sexo, estado fisiológico, nivel socioeconómico, altitud y origen étnico ejercen una influencia directa sobre parámetros hematológicos como hemoglobina, hematocrito, leucocitos o plaquetas. Así, la extrapolación de intervalos generados en poblaciones distintas puede provocar interpretaciones erróneas y, en consecuencia, diagnósticos imprecisos o tratamientos inadecuados (Sáenz et al., 2012).

La importancia de establecer intervalos de referencia apropiados radica en que los parámetros hematológicos son altamente sensibles a múltiples factores, entre ellos la edad, el sexo, el estado fisiológico y las condiciones ambientales. Por esta razón, utilizar intervalos no representativos puede llevar a una interpretación incorrecta de los hallazgos de laboratorio, lo que a su vez repercute en la calidad de la atención médica (Martínez Raza, 2019).

En este contexto, los intervalos de referencia constituyen no solo un estándar de comparación, sino también una herramienta indispensable para garantizar evaluaciones clínicas confiables y adaptadas a la variabilidad biológica de los individuos.

2.2.3. Normativas y estándares internacionales

La determinación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico no solo depende de criterios estadísticos y consideraciones biológicas, sino también de la aplicación de normativas y estándares internacionales que buscan garantizar uniformidad, confiabilidad y validez en los resultados. Cada una de estas regulaciones han sido desarrolladas por organismos especializados con el propósito de establecer procedimientos que respalden la calidad analítica y aseguren que los valores reportados sean comparables entre diferentes entidades de salud y contextos clínicos.

2.2.3.1 CLSI - Guía EP28-A3C

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) es un organismo sin fines de lucro que integra las distintas perspectivas y experiencias de la comunidad mundial de laboratorio, su propósito es promover la excelencia en la medicina de laboratorio. Su labor se centra en la elaboración e implementación de normas y guías que permiten a los laboratorios cumplir sus funciones de manera eficiente, efectiva y con aplicabilidad a nivel internacional (CLSI, 2010).

Los lineamientos y normas de este organismo promueven las buenas prácticas en la medicina de laboratorio, entre estas se encuentra la guía EP28-A3c la cual establece los procedimientos estadísticos y metodológicos para la determinación, verificación y aplicación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico, se incluyen los pasos para seleccionar individuos de referencia, validar datos y establecer particiones por subgrupos relevantes.

2.2.3.2 Norma ISO 15189:2012

La Organización Internacional de Normalización (ISO) conocida por establecer normas internacionales que promueven la cooperación y aseguran la calidad en diversos sectores, establece la norma ISO 15189:2012 que exige definir, documentar y verificar los IR como parte del sistema de gestión de calidad. Para mantener una vigilancia continua sobre la validez de los intervalos y actualizar periódicamente la información.

En general la norma establece requisitos precisos relacionados con la calidad y la competencia de los laboratorios clínicos. Su aplicación permite desarrollar sistemas de gestión de calidad y evaluar su propia competencia, mientras que clientes, autoridades regulatorias y organismos de acreditación pueden emplearla para confirmar o reconocer la competencia de dichos laboratorios (CEN, 2012).

2.2.3.3 Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM)

La Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM) busca ser un referente para las sociedades profesionales y la industria del diagnóstico. De esta manera, la federación busca contribuir activamente a la mejora de los servicios de salud en Europa (EFLM, 2024).

La EFLM plantea los siguientes principios:

- Ser precisos con la definición y el uso de la terminología (valores, límites e intervalos de referencia).
- Definir los criterios de exclusión y factores de partición.
- Verificar la transferibilidad de intervalos publicados, considerando las características del laboratorio y la población.
- Validar los intervalos y determinar si requieren ajustes (Henny et al., 2016).

2.2.3.4 Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC)

La Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), promueve la estandarización y la trazabilidad de los procesos analíticos en la práctica del laboratorio, entre 1987 y 1991, la IFCC publicó una serie de recomendaciones que abarcan

desde la conceptualización de los valores de referencia hasta su aplicación práctica: el concepto de valores de referencia, selección de individuos para establecer los valores, preparación de los individuos y recolección de muestras, control de la variación analítica, tratamiento estadístico y determinación de los límites de referencia; y la presentación de los valores observados en relación con los valores de referencia. Estas directrices proporcionan un marco integral para la producción, transferencia y utilización correcta de los intervalos de referencia en los laboratorios clínicos (Solberg, 1987).

2.2.4. Métodos para la determinación de intervalos de referencia

De acuerdo con la guía EP28-A3c Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, el establecimiento de intervalos de referencia para un analito debe realizarse siguiendo un protocolo claramente definido que garantice transparencia, consistencia metodológica y validez clínica (CLSI, 2010). Dicho protocolo debe contemplar todas las etapas del proceso, desde la selección de los individuos de referencia hasta el análisis estadístico de los datos, con el fin de obtener intervalos confiables y clínicamente útiles para la adecuada interpretación de resultados de laboratorio.

2.2.4.1 Selección de individuos de referencia

La selección adecuada de la población de referencia constituye uno de los pasos más importantes, pues asegura que los intervalos reflejen el estado fisiológico de los individuos aparentemente sanos. En este contexto existen dos conceptos que son clave en la selección de los individuos de referencia:

- ***A priori***: se refiere a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión antes de la recolección de muestras. Bajo este enfoque se obtienen datos de personas que cumplen con los criterios previamente establecidos, su ventaja es que ofrece mayor control y ayuda a reducir el sesgo desde el inicio, sin embargo, puede demandar más recursos logísticos (Ozarda, 2016).
- ***A posteriori***: los criterios de inclusión y exclusión se aplican después de recolectar las muestras, autoriza el uso de bases de datos existentes, pero requiere filtros estadísticos para asegurar la validez de los resultados (Farrell & Nguyen, 2019).

De acuerdo con Ma et al (2023), el uso de estos enfoques depende de las características de la población en estudio y los recursos disponibles. Además, menciona que el enfoque "a posteriori" es relevante en la actualidad gracias a que permite establecer IR locales sin necesidad de una extensa recolección de muestras.

2.2.4.2 Criterios de inclusión

Es considerado una característica que debe estar presente en un individuo para permitir su incorporación en la población de referencia, garantiza que los resultados puedan reflejar las condiciones del grupo estudiado (CLSI, 2010).

2.2.4.3 Criterios de exclusión

Es considerado una condición que al estar presente en un individuo impide su incorporación en la población de referencia, ya que podría alterar los resultados y comprometer la validez de los intervalos. Entre los ejemplos tenemos:

- Consumo de alcohol, tabaco o drogas.
- Condiciones fisiológicas específicas como el embarazo, la lactancia y la obesidad.
- Enfermedades recientes, hospitalización o cirugías.
- Factores relacionados con la recolección de la muestra, como ayuno o transfusiones previas.

Estos factores pueden variar según el analito que se quiere evaluar o el contexto de la investigación (CLSI, 2010).

2.2.4.4 Criterios de partición

Los criterios de partición hacen referencia a características de los individuos seleccionados que justifican dividir la población en subgrupos para reflejar diferencias biológicas relevantes. Los más comunes son el sexo y la edad, pero también se suelen considerar variables como:

- Altitud y localización geográfica.
- Etnia o raza.
- Ejercicio, dieta y hábitos de vida.

La aplicación de estos criterios permite obtener intervalos más específicos y clínicamente útiles, ajustados a las características propias de la población en estudio (Yassin et al., 2022).

Para garantizar la adecuada aplicación de los criterios de exclusión y partición, se recomienda el uso de cuestionarios que deben ser claros, sencillos y de fácil respuesta. Estos cuestionarios permiten obtener información sobre los hábitos, antecedentes médicos y estado de salud, incluso pueden complementarse con mediciones de presión arterial, peso y talla. De esta forma se refuerza la validez del proceso de selección de individuos de referencia (CLSI, 2010).

2.2.4.5 Consideraciones preanalíticas y analíticas

Para establecer IR se requiere garantizar que los resultados analíticos de la población de referencia sean representativos y estén libres de sesgos ocasionados por factores externos al analito en estudio. En este sentido, el CLSI resalta la importancia de controlar las condiciones preanalíticas y analíticas, ya que estas variables influyen directamente en la validez clínica de los intervalos definidos (CLSI, 2010).

Tabla 1 Principales factores preanalíticos y analíticos que influyen en la determinación de intervalos de referencia.

<i>Categoría</i>	<i>Factores</i>
Biológicos (preanalíticos)	<ul style="list-style-type: none">– Ayuno.– Ritmo circadiano.– Ejercicio físico.– Altitud y factores geográficos.– Sexo y edad.– Estado fisiológico (embarazo, ciclo menstrual).
Metodológicos (preanalíticos)	<ul style="list-style-type: none">– Técnica de punción.– Tipo de anticoagulante.– Condiciones de almacenamiento y transporte.
Analíticos	<ul style="list-style-type: none">– Método de medición.– Instrumento o equipo utilizado.– Calibración.– Control de calidad.

Nota. Adaptado de Clinical And Laboratory Standards Institute. (2010). *CLSI. EP28-A3C Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline (3.a ed.)*, y Yassin, M. A., Soliman, A. T., Nashwan, A. J., Alamami, A. A., Abdulla, M. A. J., Hmissi, S. M., Aldapt, M. B., Chandra, P., Suliman, A. M., Ibrahim, E. A., Yassin, K. S., & Mohamed, S. F. (2022). *Hematological indices reference intervals for a healthy Arab population in Qatar. Medicine*, 101(24), e29271. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029271>.

2.2.4.6 Enfoque directo e indirecto en la determinación de intervalos de referencia

Existen dos enfoques metodológicos para establecer IR, el directo y el indirecto. Cada uno presenta ventajas, limitaciones y criterios particulares que condicionan su aplicación, especialmente en contextos clínicos donde el reclutamiento de individuos sanos puede resultar costoso o poco factible. A continuación, se describen ambos enfoques.

Enfoque directo

Este enfoque metodológico exige el reclutamiento de individuos que cumplan criterios rigurosos de salud, a partir de los cuales se obtienen muestras bajo condiciones controladas para aplicar los criterios estadísticos requeridos (CLSI, 2010). Este enfoque ofrece un elevado

control del sesgo, de variables preanalíticas y analíticas, ya que las muestras son recolectadas y analizadas específicamente para el estudio.

Este enfoque implica limitaciones en tiempo y financiamiento, además requiere de un número considerable de individuos, ya que el mínimo recomendado es de 120 por criterio de partición. Esto demuestra la complejidad logística y la necesidad de diseñar un esquema que incluya desde la definición de la población de referencia, la selección y consentimiento informado de los individuos, hasta la recolección, procesamiento y análisis de las muestras (Jones et al., 2019).

Enfoque indirecto

Este enfoque se basa en la utilización de bases de datos clínicas ya existentes, aprovechando resultados de pacientes obtenidos en la rutina del laboratorio clínico, para estimar IR (Jones et al., 2019).

Entre sus ventajas se mencionan:

- Eficiencia en tiempo y recursos porque no requiere un reclutamiento adicional de sujetos aparentemente sanos ni procedimientos adicionales.
- Representatividad del entorno real porque los datos reflejan las condiciones preanalíticas y analíticas reales del laboratorio, lo cual permite que los intervalos obtenidos sean más aplicables a la población atendida.
- Menor carga ética y operativa, al no requerir venopunciones adicionales (Jones et al., 2019).

Sin embargo, enfrenta retos metodológicos como, por ejemplo:

- La base de datos suele contener resultados de pacientes con condiciones patológicas, lo cual exige la implementación de herramientas estadísticas para discriminar la distribución de individuos aparentemente sanos dentro de los datos mixtos.
- Si la fracción de datos patológicos es muy alta, pueden presentar un solapamiento considerable y la estimación de IR puede resultar sesgada (Jones et al., 2019).
- En casos donde los métodos de medición han cambiado o no son comparables, puede ser necesaria la creación de IR separados por método (CLSI, 2010).

Comparación y recomendaciones para su aplicación

La guía EP28-A3c del CLSI considera el enfoque directo como el gold standard para establecer nuevos IR, siempre que los recursos lo permitan (CLSI, 2010). Sin embargo, en la práctica moderna de laboratorio, cada vez se adoptan más estrategias indirectas, especialmente en poblaciones amplias, donde se aprovechan los datos ya generados (Jones et al., 2019).

Estudios comparativos han demostrado que, bajo condiciones favorables, es decir muestras grandes y baja proporción de datos patológicos, los métodos indirectos pueden aproximarse en precisión a los resultados del método directo (Ammer et al., 2022).

Es importante considerar que al aplicar el método indirecto es fundamental documentar el proceso de depuración de datos y exclusión de valores no representativos, también criterios de partición por sexo y edad cuando se identifiquen diferencias biológicas relevantes.

2.2.4.7 Metodología indirecta aplicada a intervalos de referencia

Esta metodología se basa en la utilización de grandes volúmenes de datos provenientes de sistemas de información de laboratorios clínicos, en lugar de realizar una recolección específica de muestras. Estos datos incluyen resultados rutinarios de pacientes que acuden al laboratorio, de los cuales se seleccionan, mediante técnicas estadísticas y criterios de exclusión, aquellos que corresponden a individuos aparentemente sanos (CLSI, 2010).

Su aplicación es importante cuando no es factible realizar estudios directos por limitaciones de tiempo, costo o dificultad para reclutar participantes. Además, permite aprovechar bases de datos que otorgan un valor añadido en términos de representatividad (Ozarda, 2016).

El método indirecto se ha consolidado como una alternativa válida y cada vez más utilizada, especialmente en contextos donde los recursos son limitados o se requiere información rápida y aplicable a la práctica clínica.

2.2.4.8 Estadística para establecer intervalos de referencia

El proceso para establecer IR exige el uso de métodos estadísticos adecuados que permitan determinar los límites inferior y superior del intervalo, en conjunto con el manejo de valores atípicos, posibles sesgos y particiones poblacionales. La guía EP28-A3c del CLSI propone el método no paramétrico, paramétrico y robusto (CLSI, 2010). A continuación, se describe brevemente cada uno de estos métodos.

Tabla 2 *Características de los métodos estadísticos para establecer intervalos de referencia*

<i>Método</i>	<i>Características</i>
No paramétrico (percentiles)	<ul style="list-style-type: none"> – Su uso es adecuado cuando se cuenta con muestras suficientemente grandes, al menos 120 por partición poblacional. – Consiste en ordenar los datos y calcular los percentiles 2,5 y 97,5 como límites del IR. – No requiere asumir normalidad y es riguroso frente a distribuciones sesgadas.

Paramétrico	<ul style="list-style-type: none"> – Se basa en que los valores siguen una distribución normal o de probabilidad gaussiana. – Los valores de muchos analitos no muestran una distribución normal, por lo que es necesaria una transformación previa de los datos. – Es importante seleccionar el método de transformación más adecuado, por ejemplo, logarítmico o de potencia. – Los límites se calculan como $\text{media} \pm z * \text{desviación estándar}$ (por ejemplo $\pm 1,96$ para un IR al 95 %)
Robusto o semiparamétrico	<ul style="list-style-type: none"> – Combina elementos del método paramétrico y no paramétrico. – Es útil cuando el tamaño de muestra es moderado, menor a 120 pero mayor a 40. – Utiliza estimadores ponderados que reducen el efecto de los valores extremos y puede emplear iteraciones.

Nota. Adaptado de Ozarda, Y. (2016). *Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. Biochemia Medica*, 26 (1). <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/26/1/10.11613/BM.2016.001/fullArticle>.

2.2.4.9 Validación, verificación y transferibilidad de intervalos de referencia

Una vez que los IR se han establecido, es imprescindible validarlos y verificarlos antes de su uso clínico, ya que esto garantiza que dichos intervalos sean aplicables a la población atendida y compatibles con los procedimientos del laboratorio (CLSI, 2010). En la guía EP28-A3c del CLSI, los términos verificación y validación suelen emplearse de forma intercambiable, pues ambos hacen referencia al proceso de confirmar que un IR previamente definido, ya sea publicado, transferido o proporcionado por el fabricante, sea adecuado para el laboratorio receptor (CLSI, 2010).

Validación de intervalos de referencia

Este proceso se aplica cuando el laboratorio establece un nuevo IR, ya sea por el método directo o indirecto, y requiere demostrar que dicho intervalo es estadística y clínicamente consistente con la población y los procedimientos del propio laboratorio. No se trata de simplemente adoptar un IR externo, sino de verificar que los criterios empleados, la población seleccionada, las condiciones preanalíticas y analíticas sean adecuadas para ese entorno en particular (CLSI, 2010).

Para validar un IR, el laboratorio debe evaluar un conjunto representativo de muestras, usualmente entre 20 y 40 individuos cuyas características reflejen la población a la que brinda el servicio. Los valores de estas muestras se analizan conforme al protocolo predefinido, se identifican valores atípicos y se comparan con el IR propuesto.

Si los resultados muestran una concordancia aceptable, por ejemplo, que no más del 10% de las muestras estén fuera del IR, se considera que el intervalo es válido (CLSI, 2010). En el enfoque indirecto, la validación cobra aún más relevancia, dado que el IR fue estimado a partir de datos clínicos y se debe demostrar su aplicabilidad real.

Verificación de intervalos de referencia

Este proceso consiste en analizar un número reducido de muestras provenientes de personas aparentemente sanas del laboratorio receptor. El CLSI recomienda utilizar 20 muestras, preferiblemente distribuidas a lo largo del rango del analito, si no más de 2 de esas 20 caen fuera del IR propuesto ($\leq 10\%$), el intervalo puede adoptarse y es válido. Si 3 o 4 están fuera del intervalo propuesto, se necesita otra serie de 20 muestras. La transferencia se rechaza cuando en la primera serie más de 4 valores están fuera o en la segunda con más de 2 valores, en este caso se deben establecer IR propios para el laboratorio (CLSI, 2010).

Este enfoque de verificación es útil cuando se desea adoptar un IR existente sin tener que generar uno nuevo desde cero, siempre que las condiciones preanalíticas, analíticas y población sean lo suficientemente similares entre el laboratorio origen y el receptor.

Uso del índice kappa de Cohen

Este proceso implica evaluar si los resultados obtenidos en el laboratorio bajo sus propias condiciones se alinean con los IR establecidos, cuando se observan diferencias significativas puede ser necesario establecer nuevos IR específicos para la población en estudio. Este procedimiento contribuye a mantener la trazabilidad y aplicabilidad clínica de los resultados de laboratorio, reduciendo el riesgo de interpretaciones erróneas (Ichihara et al., 2017).

El índice kappa de Cohen es una herramienta estadística útil para complementar el proceso de verificación de los IR. Este coeficiente permite cuantificar el grado de acuerdo entre dos clasificaciones donde se toman valores entre -1 y $+1$, los valores cercanos a $+1$ indican un nivel de concordancia elevado (McHugh, 2012). En la práctica, se utiliza una misma serie de resultados individuales que son clasificados dos veces:

- Según su pertenencia al intervalo de referencia original, por ejemplo, el publicado o proporcionado por un fabricante.
- De acuerdo con el nuevo intervalo calculado por el laboratorio.

Cuando la clasificación de una muestra, es decir si su valor cae dentro o fuera del IR, coincide en ambas evaluaciones, el valor del índice de kappa aumenta, reflejando una mayor consistencia entre los dos conjuntos de intervalos. Por el contrario, si existen discrepancias entre ambas clasificaciones, el valor disminuye, indicando una menor concordancia.

El uso del índice kappa aporta un valor cuantitativo adicional a la verificación, permitiendo evaluar objetivamente el grado de acuerdo entre los intervalos de referencia comparados. De este modo, fortalece la validez de los nuevos IR, contribuyendo a asegurar su confiabilidad y utilidad diagnóstica dentro del contexto poblacional del laboratorio (McHugh, 2012).

Transferencia de intervalos de referencia

Es el proceso por el cual un laboratorio adopta un IR ya existente, publicado o de otro laboratorio, para adaptarlo a su contexto. Este proceso requiere que los métodos analíticos, calibraciones, condiciones preanalíticas y características demográficas sean comparables.

En la transferencia, es común realizar una comparación método a método (por regresión o análisis de sesgo) y verificar que los valores del IR adoptado sean aceptables para la población local. Si la transferibilidad no es adecuada, la verificación puede fallar y se requerirá un establecimiento de IR nuevo (CLSI, 2010).

En este contexto se debe considerar:

- ***Comparabilidad del sistema de análisis:*** su principal ventaja es evitar una nueva toma de muestra, pues se pueden utilizar muestras que no necesariamente sean de individuos de referencia para investigar la relación entre métodos. El IR puede ser transferido si el nuevo método posee una imprecisión similar, interferencias conocidas, utiliza los mismos estándares o calibradores y provee valores que son aceptablemente comparables.
- ***Comparabilidad de la población:*** es importante cuando un laboratorio desea transferir IR establecidos por un fabricante u otro laboratorio. Se deben considerar factores preanalíticos como el procedimiento de recolección de muestras y en caso de que los intervalos hayan sido calculados con el método paramétrico es importante demostrar que proceden de la misma población de referencia (CLSI, 2010).

2.2.5. Aplicabilidad de los intervalos de referencia en la población local

A nivel internacional, un estudio realizado por Mengistu et al. (2021) en el este de Etiopía abordó una serie de factores que influyen en los parámetros hematológicos de la población, como la ubicación y las características demográficas. Otro estudio realizado por Siraj et al. (2018) en Asmara destacó que existe una diferencia significativa en los valores hematológicos en función del sexo.

A nivel nacional, en 2019, un estudio en Riobamba con una población entre 0 a 19 años estandarizó valores según la altura, el sexo y la edad (Martínez Raza, 2019). En 2008, estudios con una base del laboratorio Net L@b S.A sugirieron actualizar los valores hematológicos en poblaciones de gran altitud (Saénz Flor et al., 2009).

Estudios previos demuestran que la utilidad clínica de los intervalos de referencia depende de su adecuación a las características de la población atendida y que el uso de intervalos pertenecientes a regiones o países ajenos puede generar errores diagnósticos y decisiones terapéuticas inapropiadas. Por ello, es esencial establecer intervalos de referencia propios para cada contexto, este es el caso de un hospital de segundo nivel de atención, que se

encuentra ubicado en la ciudad de Quito, a una altitud aproximada de 2.850 metros sobre el nivel del mar, lo que representa un condicionante fisiológico significativo. La hipoxia crónica asociada a la altura induce cambios en la producción de eritropoyetina, en la masa eritrocitaria y en la concentración de hemoglobina, justificando la necesidad de intervalos adaptados a estas condiciones (World Health Organization, 2024). Además, la composición diversa de la población atendida exige considerar criterios de partición basadas en variables como edad y sexo para una correcta clasificación de los datos.

La determinación de intervalos de referencia a partir de una base de datos local contribuirá a una interpretación más precisa de los resultados hematológicos, mejorará la calidad diagnóstica y fortalecerá la toma de decisiones clínicas fundamentadas en evidencia.

2.2.6. Factores que influyen de la variabilidad biológica

La variabilidad biológica define un cambio en los valores obtenidos del análisis de las magnitudes biológicas, existen factores no modificables como por ejemplo edad, sexo y etnia, también factores modificables como la dieta, obesidad, ubicación geográfica y hábitos de vida (Yassin et al., 2022).

La variabilidad biológica se manifiesta tanto dentro de un mismo individuo a lo largo del tiempo como entre diferentes individuos. La variabilidad intraindividual se debe a factores sistemáticos, como los ritmos circadianos y los cambios asociados al crecimiento o envejecimiento, y a factores aleatorios, como el clima o el estado emocional. Por su parte, la variabilidad interindividual refleja las diferencias en los resultados de un mismo analito entre distintos individuos, lo que justifica la necesidad de establecer valores de referencia específicos para cada población según sus características particulares (Paredes Bermeo, 2021).

En el laboratorio clínico la variación biológica es imprescindible para una correcta interpretación de resultados y en relación con parámetros hematológicos los factores con mayor influencia se describen a continuación:

2.2.6.1 Edad y sexo

A lo largo de las diferentes etapas de la vida pueden presentarse variaciones significativas de carácter temporal, las cuales tienen una influencia importante en los resultados de la biometría hemática, dificultando en algunos casos su interpretación. Los parámetros de esta prueba difieren entre pacientes pediátricos y adultos, presentando además cambios que dependen tanto de la edad como del sexo (Adeli et al., 2015).

Tabla 3 Variaciones hematológicas según la edad

<i>Serie</i>	<i>Etapa de vida</i>	<i>Principales cambios</i>
Serie roja	Neonatos	<ul style="list-style-type: none"> – Hematocrito: 48 – 68% (promedio 53%), el más alto en toda la vida. – Hemoglobina: 16,5 – 21,5 g/dL. – Eritrocitos y volumen sanguíneo elevados. – Disminuye en las semanas posteriores por menor eritropoyesis y vida media de los glóbulos rojos fetales.
	Dos semanas	Hematocrito: 46–62%.
	2 – 4 meses	Hematocrito: 32–51%.
	Infancia hasta la pubertad (8 – 12 años)	Los valores se mantienen estables hasta la pubertad.
Serie blanca	Adultos mayores (≥ 65 años)	<ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la hemoglobina y el hematocrito. – Descenso aproximado de 1 g/dL entre los 60 – 80 años.
	Neonatos	<ul style="list-style-type: none"> – Leucocitosis con linfocitosis relativa frecuente. – Neutrófilos segmentados elevados, con presencia ocasional de bandas y metamielocitos sin patología asociada.
	Adultos	Recuento leucocitario más estable.
Plaquetas	Adultos mayores (≥ 65 años)	Tendencia a reducción de leucocitos totales en hombres y mujeres.
	Neonatos	<ul style="list-style-type: none"> – Alrededor del 30% presentan valores de adultos. – Los que no alcanzan esos valores lo hacen entre el segundo y sexto mes.

Nota. Adaptado de Nah, E.-H., Kim, S., Cho, S., & Cho, H.-I. (2018). *Complete blood count reference intervals and patterns of changes across pediatric, adult, and geriatric ages in Korea. Annals of Laboratory Medicine*, 38(6), 503–511. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.6.503>.

2.2.6.2 Menstruación

La menstruación es un proceso fisiológico que implica una pérdida promedio de 80 ml de sangre mensual, aunque en algunos casos puede ser mayor y generar complicaciones ginecológicas. En mujeres en edad fértil no embarazadas se requiere alrededor de 1,4 mg de hierro diario para compensar estas pérdidas, las cuales varían según la etapa de vida o el uso de métodos anticonceptivos intrauterinos, que pueden duplicar el volumen normal (Berlin et al., 2018).

Tabla 4 Variaciones hematológicas en relación con el ciclo menstrual

<i>Serie</i>	<i>Observaciones</i>
Serie roja	<ul style="list-style-type: none"> – Los estrógenos pueden inducir una disminución en la producción de eritrocitos. – La hemoglobina desciende durante la menstruación y aumenta después de esta.
Serie blanca	<ul style="list-style-type: none"> – Las células inmunes muestran variaciones a lo largo del ciclo menstrual. – Se registran cambios en el recuento de leucocitos durante la fase ovárica y la fase menstrual.
Plaquetas	Durante la menstruación se observa una disminución transitoria en el recuento plaquetario debido a la ruptura de vasos sanguíneos del endometrio, lo que genera agregación plaquetaria.

Nota. Adaptado de Berlin, G., Hammar, M., Tapper, L., & Tynngård, N. (2018). *Effects of age, gender and menstrual cycle on platelet function assessed by impedance aggregometry. Platelets*, 30(4), 473–479. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1466387>.

2.2.6.3 Embarazo

Durante el embarazo se producen importantes modificaciones fisiológicas y metabólicas en los parámetros hematológicos, como parte de la adaptación del organismo a las demandas del crecimiento fetal, del útero y de la formación de la placenta, la cual presenta características vasculares que incrementan el gasto cardíaco. Estos cambios pueden ser de tipo:

- **Físico:** aumento del volumen sanguíneo total en un 35 – 45%, con un incremento aproximado de 2600 ml en el plasma, 450 ml en el volumen celular y variaciones en la hemoglobina.
- **Químico:** se observan alteraciones en el sistema de coagulación, los lípidos plasmáticos, el hierro sérico, las proteínas totales y fraccionadas, así como en el metabolismo del calcio (Carrillo et al., 2021).

Tabla 5 Variaciones hematológicas durante el embarazo

<i>Serie</i>	<i>Principales cambios</i>
Serie roja	<ul style="list-style-type: none"> – El volumen celular se incrementa entre 10 – 20%. – La hemoglobina disminuye 1 – 2 g/dL en el segundo y tercer trimestre. – Hematocrito y hemoglobina retornan a valores normales en la séptima semana posparto.
Serie blanca	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de leucocitos asociado a estrés fisiológico. – Basófilos y eosinófilos no muestran variaciones. – En el frotis periférico se puede observar granulaciones tóxicas, mielocitos y metamielocitos, sin asociación patológica.
Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> – Disminución del recuento plaquetario a partir del tercer trimestre (trombocitopenia gestacional). – La ampliación de la pared uterina y la lesión de vasos sanguíneos contribuyen a este descenso.

Nota. Adaptado de Carrillo, P., García, A., Soto, M., Rodríguez, G., Pérez, J., & Martínez, D. (2021). *Cambios fisiológicos durante el embarazo normal.* *Medigraphic*, 64(1), 39-48. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2021/un211g.pdf>

2.2.6.4 Menopausia

La menopausia se define como la interrupción permanente del ciclo menstrual tras un año completo de amenorrea, consecuencia del agotamiento de la función folicular ovárica. Suele presentarse entre los 45 y 55 años y se acompaña de manifestaciones físicas como sofocos, sudoración, sequedad en la piel, disminución de la densidad ósea y reducción de la grasa corporal (Torres Jiménez & Torres Rincón, 2018).

Tabla 6 *Variaciones hematológicas posmenopausia*

<i>Serie</i>	<i>Principales cambios</i>
Serie roja	<ul style="list-style-type: none"> – Disminuyen los niveles de estrógeno y progesterona, lo que genera un incremento en los eritrocitos. – La terapia hormonal de reemplazo aumenta las células madre hematopoyéticas, elevando los valores de hematocrito, hemoglobina y glóbulos rojos.
Serie blanca	<ul style="list-style-type: none"> – Se observa una reducción en el recuento total de leucocitos. – Se registra menor porcentaje de neutrófilos frente a linfocitos, lo que podría reflejar predisposición a procesos inflamatorios.
Plaquetas	En mujeres posmenopáusicas con terapia hormonal se observa un ligero incremento en el recuento plaquetario, inducido por los fármacos.

Nota. Adaptado de Kovanen, V., Aukee, P., Kokko, K., Finni, T., Tarkka, I. M., Tammelin, T., Kujala, U. M., Sipilä, S., & Laakkonen, E. K. (2018). *Design and protocol of Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis (ERMA) study with 47 to 55-year-old women's cohort: novel results show menopause-related differences in blood count.* *Menopause The Journal of the North American Menopause Society*, 25(9), 1020–1032. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001117>.

2.2.6.5 Altitud geográfica

Es un factor que influye sobre los valores de la biometría hemática porque con el incremento de altura y presión atmosférica va a disminuir la presión parcial de oxígeno generando riesgo de hipoxia (Zhang et al., 2019). Con respecto a la altura existe una clasificación:

- **Baja:** De 0 a 1.000 metros, no existen alteraciones biológicas.
- **Media:** De 1.000 a 2.000 metros.
- **Moderada:** De 2.000 a 3.000 metros.
- **Alta:** De 3.000 a 5.000 metros, generan modificaciones biológicas en reposo.

- **Extrema:** De 5.500 metros en adelante, da un efecto negativo en las funciones biológicas.
- **Zona de muerte:** De 7.500 a 8.000 metros en adelante, afecta los tejidos y hay peligro de muerte (Zhang et al., 2019).

Tabla 7 Variaciones hematológicas asociadas a hipoxia y altitud

Serie	Principales cambios
Serie roja	<ul style="list-style-type: none"> – La hipoxia estimula la producción de eritrocitos. – Permanecer en ambientes con bajo oxígeno durante semanas eleva el hematocrito de 40 – 45% hasta aproximadamente 60%. – El volumen sanguíneo se incrementa en 20 – 30%, lo que eleva la hemoglobina en un 50%. – La altitud provoca mayor concentración de hemoglobina con menor afinidad por oxígeno, lo que aumenta la ventilación pulmonar, el gasto cardiaco, la frecuencia y la presión arterial, estimulando la producción de eritrocitos.
Serie blanca	No se asocia la altitud con cambios en el recuento total de leucocitos ni en el recuento diferencial.
Plaquetas	No se observan variaciones en el recuento plaquetario.

Nota. Adaptado de Zhang, R., Yu, X., Shen, Y., Yang, C., Liu, F., Ye, S., Du, X., Ma, L., Cao, H., Wang, Z., & Li, C. (2019). *Correlation between RBC changes and coagulation parameters in high altitude population. Hematology*, 24(1), 325–330. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1568658>.

2.2.7. Control o aseguramiento de la calidad

El aseguramiento de la calidad en los laboratorios clínicos forma parte de una estrategia clave para garantizar que los resultados obtenidos sean fiables, consistentes y útiles desde el punto de vista clínico. Este proceso conlleva una serie de prácticas que incluyen la validación de métodos analíticos, la verificación continua del rendimiento del sistema y la aplicación tanto de controles internos como los externos. Para asegurar que las mediciones mantengan su exactitud a lo largo del tiempo, es importante que la trazabilidad de los resultados y la estandarización de procedimientos sigan patrones de referencia internacionales, así se puede evitar la dependencia a cambios de reactivos, instrumentos o condiciones preanalíticas (Martínez Sánchez et al., 2020).

De igual manera, es fundamental unificar las prácticas analíticas y el uso de materiales calibrados entre laboratorios lo que permite que los datos generados sean comparables, esto es crucial cuando se busca establecer o validar intervalos de referencia. Estas acciones son importantes cuando se hace uso de métodos indirectos que aprovechan grandes volúmenes de datos rutinarios para estimar valores de referencia poblacionales. En estos casos, la calidad del proceso analítico se convierte en el eje central que da soporte a la validez de los resultados. Por lo tanto, asegurar la calidad no solo mejora la interpretación de pruebas individuales, sino que

también fortalece la base científica de los parámetros usados en la práctica clínica (Martínez Sánchez et al., 2020).

2.2.8. Biometría hemática

La biometría hemática, cuyo término se descompone en "bio" del griego bios (vida), "metría" del griego metron (medida), "hem" del griego haima (sangre) y "ática" del griego atikos (relativo a), también conocida como hemograma, es considerada una de las pruebas más accesibles y solicitadas por el médico debido a que proporciona información importante sobre la producción, proliferación y maduración de diferentes linajes de células sanguíneas (Pinto et al., 2023).

Un análisis minucioso de los parámetros reportados en una biometría hemática (BH), puede marcar la diferencia y orientar con mayor precisión a la identificación de una enfermedad. De esta manera se puede optimizar el tiempo, los recursos y los costos tanto para la entidad de salud como para el paciente (Ruiz Argüelles, 2009).

A continuación, se describen los principales parámetros que integran la biometría hemática:

Serie roja (índices eritrocitarios)

Según Torres (2015), los índices eritrocitarios incluyen los siguientes parámetros:

- ***Recuento de eritrocitos (RBC, red blood cell count)***: expresa la cantidad absoluta de glóbulos rojos por unidad de volumen de sangre, es útil para identificar anemias (disminución) o policitemias (aumento).
- ***Hemoglobina (Hb)***: es uno de los indicadores más directos de la capacidad de transporte de oxígeno, disminuye cuando hay presencia de anemia.
- ***Hematocrito (Hct)***: porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por los eritrocitos, se relaciona con el espesor y la masa eritrocitaria total.
- ***Volumen corpuscular medio (VCM)***: volumen promedio de cada eritrocito, ayuda a clasificar las anemias en microcíticas, macrocíticas o normocíticas.
- ***Hemoglobina corpuscular media (HCM)***: contenido promedio de hemoglobina por eritrocito.
- ***Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)***: cantidad de hemoglobina por unidad de volumen eritrocitario, permite distinguir anemias hipocrómicas, hiperocrómicas o normocrómicas.

- **Ancho de distribución eritrocitaria (RDW, red cell distribution width):** mide la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos (anisocitosis), valores elevados indican heterogeneidad morfológica.

Es importante mencionar que los índices secundarios (VCM, HCM, CHCM y RDW) son calculados en base a los parámetros primarios (RBC, Hb, Hct) y ayudan a identificar la etiología de las anemias (Torres, 2015).

Serie blanca (fórmula leucocitaria)

- **Recuento total de leucocitos (WBC, white blood cell count):** cuantifica el número total de leucocitos en sangre.
- **Fórmula leucocitaria (diferencial):** desglosa el número absoluto y porcentaje de los subtipos de leucocitos, es decir, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

La interpretación de valores absolutos y relativos son de importancia porque orientan hacia infecciones bacterianas, virales, parasitarias o procesos hematológicos (Torres, 2015).

Plaquetas

Según Torres (2015), los principales parámetros plaquetarios incluyen:

- **Recuento plaquetario (PLT):** número total de plaquetas por unidad de volumen de sangre.
- **Volumen plaquetario medio (MPV, mean platelet volume):** es un indicador del tamaño promedio de las plaquetas.
- **Distribución del tamaño plaquetario (PDW, platelet distribution width):** es un indicador de la variación morfológica de las plaquetas.

2.2.8.1 Métodos para biometría hemática en el laboratorio clínico

La biometría hemática constituye un examen integral en el ámbito del laboratorio clínico, conformado por tres categorías fundamentales de parámetros: el eritrograma, el leucograma y el trombograma.

Desde 1956, cuando W.H. Coulter desarrolló un sistema destinado al conteo y medición de partículas en conjunto con procesos automáticos de dilución (Principio de Coulter), se dio inicio a la era de la automatización en hematología. Al inicio estos métodos se restringían al recuento de eritrocitos y leucocitos, luego se incorporó la determinación de hemoglobina, permitiendo obtener de manera automática los índices eritrocitarios. En las últimas décadas, se ha sumado el recuento de plaquetas y gracias a tecnologías como la citometría de flujo, hoy es posible realizar un recuento diferencial completo (Rivadeneira et al., 2020).

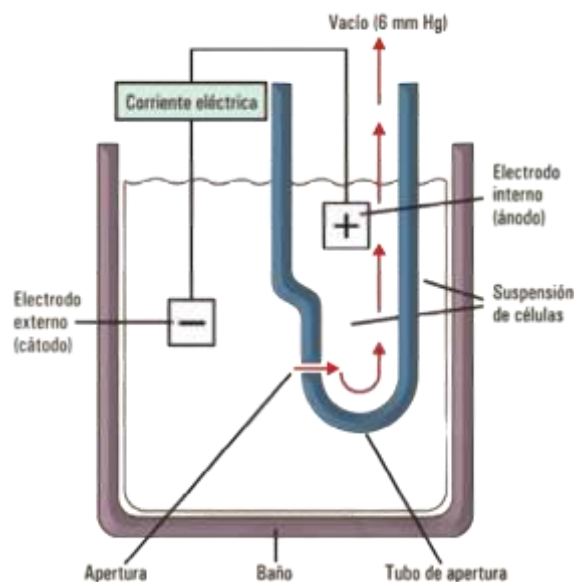
La automatización está presente en los laboratorios de hematología y coagulación, con el desarrollo de la instrumentación hematológica tuvo sus inicios a mediados de la década de 1950, cuando los conteos celulares se realizaban manualmente mediante hematocitómetros, la determinación del hematocrito mediante centrifugación, la medición de hemoglobina por métodos espectrofotométricos y el análisis microscópico de frotis sanguíneos (Rivadeneira et al., 2020).

Sin duda, el desarrollo de los contadores automáticos ha aportado mayor precisión, exactitud y fiabilidad. En la actualidad, la instrumentación hematológica avanzada permite realizar análisis sanguíneos completos y diferenciales.

Impedancia o resistencia eléctrica

En este método, una muestra de sangre total es diluida en una solución electrolítica y las células pasan de manera consecutiva a través de una abertura de tamaño determinado, por la cual circula una corriente eléctrica generada por dos electrodos situados a ambos lados de la abertura (Figura 1). Cada célula que atraviesa este orificio provoca un cambio en la resistencia eléctrica, originando un pulso de voltaje que es proporcional al tamaño o volumen de la célula. La cantidad de pulsos eléctricos producidos se relaciona directamente con el número de células presentes en la muestra (Hernández, 2013).

Figura 1 Principio de impedancia



Nota. De *Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación*, por G. Campuzano Maya, 2007, *Medicina & Laboratorio*, 13, p. 524. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2007/myl011-12b.pdf>. Copyright 2007 por Medicina & Laboratorio.

Método óptico

La medición de la luz dispersada se utiliza en contadores celulares para evaluar las características de las células en suspensión. Al pasar alineadas por un haz de luz, las células generan una dispersión lumínica que depende de su tamaño, volumen, contorno e índice de refracción, éste último relacionado con el contenido celular, como granulaciones, coloración y lobularidad nuclear (Hernández, 2013).

- La fracción de luz dispersada en un ángulo cónico de 0-10, cercana a la dirección del haz, se relaciona con el volumen celular.
- La fracción de luz dispersada perpendicularmente refleja la complejidad de la estructura intracelular.

El número de interacciones del haz con las células refleja su cantidad en la muestra, mientras que la magnitud de la dispersión proporciona información sobre sus propiedades estructurales y volumétricas (Hernández, 2013).

Citometría de flujo

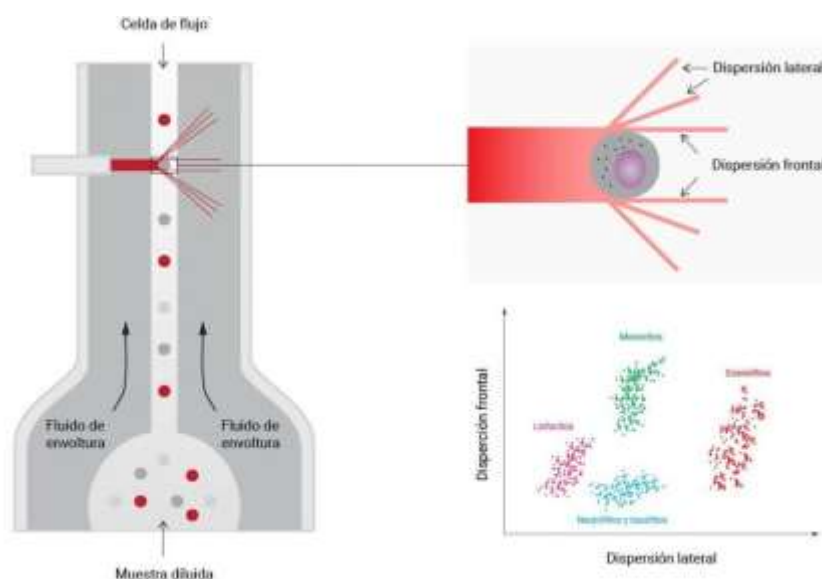
Las células en suspensión pasan alineadas, una a una, a través de un haz de luz láser monocromático. La interacción con el láser provoca dispersión lumínica en distintos ángulos y si las células han sido marcadas con anticuerpos acoplados a fluorocromos, la emisión de fluorescencia. La dispersión frontal del haz permite estimar el tamaño celular, mientras que la dispersión lateral refleja la granularidad y complejidad interna, lo que posibilita diferenciar los distintos tipos de leucocitos. La luz dispersada y la fluorescencia son captadas por fotodetectores, que transforman las señales en pulsos eléctricos; estos datos son procesados por un computador, el cual calcula el número y las características de cada población celular (Vintimilla, 2022).

La dispersión de luz proporciona información sobre el tamaño y la complejidad interna de la célula:

- ***Forward Scatter (FSC)***: dispersión frontal en ángulo estrecho, está relacionada principalmente con el tamaño celular.
- ***Side Scatter (SSC)***: dispersión a 90° respecto al haz, que refleja la granularidad y complejidad interna.
- ***Fluorescencia***: permite identificar estructuras o marcadores específicos dentro de la célula mediante fluorocromos.

A partir de las señales captadas por los detectores y procesadas automáticamente, los equipos generan representaciones gráficas de las distintas poblaciones celulares en forma de citogramas e histogramas. En estos gráficos, las células se agrupan según sus características de dispersión, fluorescencia o ambas, y se representan en un sistema de coordenadas X/Y (Hernández, 2013).

Figura 2 Citometría de flujo



Nota. De *Ventajas de los analizadores hematológicos de 5 partes*, por D. Vintimilla, 2022. <https://reactlab.com.ec/cientifico/ventajas-de-los-analizadores-hematologicos-de-5-partes/>. Copyright 2022 por ReactLab.

2.2.8.2 Ajustes de hemoglobina por factores externos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca la importancia de realizar ajustes en la concentración de hemoglobina, principalmente para llevar a cabo un adecuado diagnóstico de anemia.

Altitud geográfica

Por lo general los ajustes relacionados con la altitud se realizan cuando la zona geográfica se encuentra ubicada aproximadamente a 2800 msnm, este caso suele presentarse en países de Centro y Sudamérica (World Health Organization, 2024). El ajuste se puede realizar de dos maneras:

- Restar la cantidad recomendada del valor de hemoglobina del individuo.
- Agregar la cantidad recomendada al límite de hemoglobina que define la anemia en g/L.

Tabla 8 Ajustes a la concentración de hemoglobina (g/L) en incrementos de 500 msnm

<i>Rango de elevación (msnm)</i>	<i>Ajuste en la concentración de hemoglobina (g/L)</i>
1 – 499	0
500 – 999	4

1000 – 1499	8
1500 – 1999	11
2000 – 2499	14
2500 – 2999	18
3000 – 3499	21
3500 – 3999	25
4000 – 4499	29
4500 – 4999	33

Nota. Adaptado de *Guideline on haemoglobin cut offs to define anaemia in individuals and populations*, por World Health Organization, 2024.

Tabaquismo

Las concentraciones de hemoglobina deben ser ajustadas en pacientes con antecedentes de tabaquismo, se realiza agregando el valor establecido en la tabla al límite de hemoglobina con el que se define una anemia o restándolo del nivel de hemoglobina de cada individuo (World Health Organization, 2024).

Tabla 9 *Ajustes a la concentración de hemoglobina por tabaquismo y cigarrillos por día*

<i>Cigarrillos por día</i>	<i>Ajuste en la concentración de hemoglobina (g/L)</i>
Cantidad desconocida	3
< 10	3
10 – 19	5
> 20	6

Nota. Adaptado de *Guideline on haemoglobin cut offs to define anaemia in individuals and populations*, por World Health Organization, 2024.

Genética, etnia y raza

Los niveles de hemoglobina no deben ser ajustados según la genética, etnia o raza. Entre poblaciones aparentemente sanas se han observado diferencias en las concentraciones de hemoglobina según la edad y el grupo poblacional, algunas de estas diferencias podrían estar relacionadas con variaciones genéticas que afectan la producción de hemoglobina u otros aspectos de la formación y función de los glóbulos rojos. Por ejemplo, se ha reportado que individuos de ascendencia africana presentan, en promedio, niveles de hemoglobina menores, con una diferencia aproximada de 10 g/L en comparación con individuos de ascendencia europea (World Health Organization, 2024).

2.2.8.3 Utilidad clínica

La biometría hemática, junto con el frotis de sangre periférica, constituye una de las pruebas de laboratorio más relevantes en la práctica clínica, ya que resulta esencial para la detección, evaluación y seguimiento de múltiples patologías. Su utilidad radica en su capacidad de guiar la evaluación clínica del paciente, definir estudios complementarios y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Torres, 2015).

La interpretación de la biometría hemática debe integrarse al contexto clínico, considerando la historia y el examen físico del paciente como base del diagnóstico. Este estudio aporta información relevante sobre alteraciones del tejido hematopoyético y de otros trastornos no hematológicos, al analizar de forma morfológica y cuantitativa los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, así como parámetros relacionados con su tamaño, forma y volumen (Hurtado Monroy et al., 2010).

2.2.8.4 Alteraciones en la biometría hemática

Las alteraciones detectadas en la biometría hemática reflejan cambios en el número (cuantitativas), forma o características (cualitativas) de los elementos celulares de la sangre. Su identificación es esencial para reconocer posibles patologías hematológicas y sistémicas, así como para orientar el diagnóstico diferencial.

Tabla 10 Principales alteraciones en la biometría hemática

<i>Línea celular</i>	<i>Alteraciones cuantitativas</i>	<i>Alteraciones cualitativas</i>
Glóbulos rojos	<p>Anemia microcítica hipocrómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Disminución de la hemoglobina, VCM y CHCM. – Eritrocitos pequeños y pálidos. <p>Anemia macrocítica:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Disminución de la hemoglobina y presencia de eritrocitos grandes (VCM elevado). <p>Anemia normocítica normocrómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hemoglobina baja con VCM y CHCM normales. 	<p>De tamaño:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Microcitosis. – Macrocitosis. <hr/> <p>De forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Esferocitos. – Drepanocitos (células en hoz). – Codocitos. – Esquistocitos. – Estomatocitos. – Dacriocitos. <hr/> <p>De color:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hiper Cromía. – Hipocromía. <hr/> <p>Inclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Howell-Jolly (remanentes nucleares). – Cuerpos de Heinz (proteínas desnaturalizadas). – Punteado basófilo (intoxicación por plomo).
	<p>Poliglobulia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aumento del número de eritrocitos. – Puede ser secundaria a hipoxia, tabaquismo o ingesta reducida de líquidos. 	
Neutrófilos	<p>Neutropenia: asociado a quimioterapia e infecciones virales.</p> <p>Neutrofilia: causada por infecciones bacterianas o inflamación aguda.</p>	
Eosinófilos	Eosinofilia: elevación asociada a parasitosis y alergias.	
Monocitos	<p>Monocitosis: aparece en infecciones crónicas o leucemias mielomonocíticas.</p> <p>Monocitopenia: asociado a mononucleosis infecciosa y reacciones inmunológicas.</p>	<p>De segmentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Neutrófilo hipersegmentado. – Neutrófilo hiposegmentado. <p>Inclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cuerpos de Döhle. – Cuerpos de Auer. – Vacuolas citoplasmáticas.
Linfocitos	<p>Linfocitosis: infecciones virales (mononucleosis, hepatitis) o procesos linfoproliferativos.</p> <p>Linfopenia: inmunodeficiencias, radioterapia y enfermedades autoinmunes.</p>	
Basófilos	<p>Basofilia: síndromes inflamatorios, infecciones (sarampión, tuberculosis).</p> <p>Basopenia: asociado a quimioterapia.</p>	
Blastos	Se observa en leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos.	
Plaquetas	<p>Trombocitopenia: embarazo, microangiopatías trombóticas.</p> <p>Trombocitosis: inflamación crónica, déficit de hierro o síndromes mieloproliferativos.</p>	<p>De tamaño:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Macroplaquetas.

Nota. Adaptado de Hurtado, R., Mellado, Y., Flores, G., & Vargas, P. (2010). *Semiología de la citometría hemática*. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 53(4), 36–43. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2010/un104h.pdf>, y Torres, M. (2015). *Interpretación clínica del hemograma*. *Revista Médica Clínica Condes*, 26(6), 713–725. <https://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/04/interpretacion-clinica-del-hemograma.pdf>.

2.3.Marco conceptual

Intervalo de referencia: Rango de valores obtenidos a partir de una población de referencia aparentemente sana, se expresa desde el límite inferior hasta el límite superior. Constituye una herramienta esencial para la interpretación clínica de los análisis de laboratorio (CLSI, 2010).

Población de referencia: Grupo de individuos seleccionados bajo criterios específicos de inclusión y exclusión, representa una comunidad y sus mediciones permiten establecer intervalos de referencia (CLSI, 2010).

Método directo: Enfoque para establecer intervalos de referencia mediante la recolección de muestras de individuos seleccionados intencionalmente, siguiendo protocolos estandarizados (Jones et al., 2019).

Método indirecto: Enfoque que utiliza datos obtenidos en la rutina del laboratorio, aplicando técnicas de depuración y análisis para estimar intervalos de referencia sin requerir un muestreo directo (Jones et al., 2019).

Transferibilidad: Proceso en el cual un laboratorio adopta o ajusta un intervalo de referencia previamente establecido, siempre que las condiciones analíticas y poblacionales sean comparables (CLSI, 2010).

Verificar (o validar) un intervalo de referencia: Procedimiento de evaluar si un intervalo de referencia previamente establecido puede ser aplicado a la población del laboratorio que lo adopta. Confirma la pertinencia del intervalo antes de su implementación clínica (CLSI, 2010).

Métodos no paramétricos: Técnicas estadísticas realizadas a una población o valor que no cumple con el criterio de normalidad (Ozarda, 2016).

Outliers (valores atípicos): Valores que difieren significativamente del resto de los datos, estos pueden sesgar la estimación del intervalo de referencia cuando no son excluidos (CLSI, 2010).

Percentiles: Valores que dividen una distribución ordenada de datos en cien partes iguales, los percentiles 2.5 y 97.5 son utilizados como límites inferior y superior de los intervalos de referencia (CLSI, 2010).

Concordancia: Grado de acuerdo entre dos métodos, evaluadores o resultados, usado para determinar la consistencia entre intervalos de referencia (McHugh, 2012).

Índice kappa de Cohen: Medida estadística que evalúa la concordancia entre dos evaluaciones categóricas, corrigiendo el acuerdo esperado por azar (McHugh, 2012).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo. Se clasifica como observacional y descriptivo porque se analizan resultados previamente generados en el laboratorio clínico, sin intervención directa sobre los pacientes ni manipulación muestras, con el propósito de observar la distribución de los valores hematológicos. Asimismo, se considera retrospectivo, ya que la recolección de los datos corresponde al año 2024. Este diseño metodológico permite establecer intervalos de referencia para los 26 parámetros de la biometría hemática, garantizando la validez y aplicabilidad dentro del contexto poblacional estudiado.

3.2. Población

La población del estudio se definió conforme a los lineamientos de la guía CLSI EP28-A3c y está constituida por los datos de pacientes que acudieron al servicio de laboratorio clínico del hospital de segundo nivel de atención del DMQ durante el año 2024. Se incluyeron hombres y mujeres en rango etario de 18 a 60 años, atendidos en calidad ambulatoria, garantizando así que los resultados analizados representen a una población aparentemente sana y acorde con las recomendaciones internacionales.

3.3. Tamaño de muestra

De acuerdo con las recomendaciones del CLSI, para el establecimiento de intervalos de referencia mediante métodos no paramétricos y con un enfoque indirecto, se requiere un mínimo de 120 individuos por criterio de partición. En el presente estudio, la muestra, correspondiente al año 2024, estuvo conformada por 259 hombres y 587 mujeres que acudieron al servicio de laboratorio del hospital de segundo nivel de atención del DMQ en calidad ambulatoria.

Todos los registros incluidos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, además de superar los filtros estadísticos recomendados por la guía, lo que permitió garantizar la representatividad de la población analizada y fiabilidad de los intervalos de referencia.

3.3.1. Criterios de inclusión

- Individuos de 18 a 60 años, hombres y mujeres.
- Individuos domiciliados a una altura de 1650 a 3200 msnm.
- Individuos aparentemente sanos, sin morbilidad registrada.
- Individuos que hayan asistido al servicio de laboratorio en calidad ambulatoria.
- Individuos que registren en su solicitud de exámenes de laboratorio una biometría hemática de 26 parámetros.
- Datos anonimizados de biometrías hemáticas de 26 parámetros realizadas durante el año 2024, generadas como parte de la rutina del laboratorio clínico, correspondientes a pacientes que asistieron en calidad ambulatoria al servicio de laboratorio.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Individuos que registren condiciones xenobióticas.
- Individuos que al momento se encuentren en tratamiento con quimioterapia.
- Mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.
- Individuos que provengan de otras provincias.
- Individuos con enfermedades agudas, crónicas, autoinmunes o hereditarias, así como aquellos con estados de salud que puedan alterar los parámetros de la biometría hemática.
- Consideraciones étnicas que puedan influir en los resultados analíticos.
- Individuos que consuman drogas de uso o abuso.

3.3.3. Criterios de partición

El criterio de partición aplicado en este estudio fue el sexo, considerando las diferencias fisiológicas reconocidas en diversos parámetros hematológicos entre hombres y mujeres. No se realizó partición por edad, ya que, según las recomendaciones del CLSI, esta solo es necesaria cuando se identifican variaciones clínicamente significativas entre los grupos. Además, el tamaño de la muestra disponible no cumplía con el número mínimo requerido para establecer subdivisiones etarias estadísticamente válidas, por lo que se optó por mantener una sola categoría de edad en el análisis.

3.4. Fases del estudio

3.4.1. Fase uno: Solicitudes, aprobaciones y autorizaciones

Se mantuvo una reunión con la jefa del laboratorio clínico del hospital de segundo nivel de atención del DMQ, quien manifestó su interés en el desarrollo del proyecto, considerando

la importancia de establecer intervalos de referencia hematológicos representativos de la población atendida en la institución. Adicionalmente, se comunicó al departamento de docencia e investigación del hospital sobre la propuesta, con el fin de cumplir los procedimientos internos y obtener la carta de interés institucional que autorizó el desarrollo del estudio (Anexo 1).

Posteriormente, se elaboró el protocolo de investigación, el cual fue presentado para su revisión y aprobación al Comité de Ética para la Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (CEISH-PUCE). El comité lo clasificó como una investigación exenta, al no implicar manipulación de muestras biológicas ni intervención directa con sujetos humanos, dado que se empleó exclusivamente una base de datos anonimizada. Una vez obtenida la aprobación del CEISH-PUCE (Anexo 2), se notificó al laboratorio clínico del hospital y al custodio de la base de datos para proceder con su entrega y dar inicio formal a la investigación.

3.4.2. Fase dos: Caracterización de la población de estudio

En esta fase se comunicaron al custodio de la base de datos los criterios de inclusión y exclusión definidos por el equipo investigador, a fin de aplicarlos en el sistema informático para la selección inicial de los registros. Así, se obtuvo una base de datos anonimizada conformada por resultados de pacientes ambulatorios del año 2024, cuyos valores reflejaban condiciones fisiológicas de individuos aparentemente sanos. Luego, se organizó la base de datos y se aplicaron filtros estadísticos de validación, garantizando la representatividad y calidad de los datos empleados para establecer los intervalos de referencia.

Al mismo tiempo, se realizó una revisión bibliográfica sobre los parámetros de la biometría hemática y los métodos utilizados en otros estudios para la determinación de intervalos de referencia mediante el enfoque indirecto, siguiendo las recomendaciones del CLSI.

Asimismo, se definieron 26 parámetros hematológicos como objeto de análisis, seleccionados por corresponder al reporte rutinario de la biometría hemática del laboratorio clínico.

Tabla 11 *Parámetros hematológicos seleccionados para el estudio*

<i>Serie blanca</i>	
<i>Parámetro</i>	<i>Unidad</i>
Recuento de leucocitos	10 ³ /μL
Recuento diferencial en valor absoluto (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, células inmaduras).	10 ³ /μL
Recuento diferencial porcentual (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, células inmaduras).	%
<i>Serie roja</i>	
Recuento de eritrocitos	10 ⁶ /μL
Hemoglobina	g/dL
Hematocrito	%
Volumen corpuscular medio (VCM)	fL
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	%
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc)	%
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs)	fL
Eritrocitos nucleados	%
<i>Plaquetas</i>	
Contaje de plaquetas	10 ³ /μL
Volumen plaquetario medio (MPV)	fL
Índice de distribución plaquetaria (PDWc)	%
Plaquetocrito	%

Entrega de la base de datos

La base de datos anonimizada fue entregada por el custodio del servicio de laboratorio clínico del hospital de segundo nivel de atención del DMQ, en cumplimiento de los principios éticos y de confidencialidad. El archivo se entregó en formato Excel (Office 2016). Procedimiento a cargo de la jefa del laboratorio clínico, que supervisó el proceso de entrega y garantizó el cumplimiento de los protocolos institucionales. La transferencia se realizó mediante un dispositivo USB una vez se recibió la base de datos, fue almacenada con acceso limitado solo para el equipo investigador. Al terminar la investigación, se procedió a eliminar la base de datos.

3.4.3. Fase tres: Control de calidad interno y calibración del analizador hematológico

El laboratorio posee un analizador hematológico automatizado Mindray BC-6200. Con la finalidad de evaluar su precisión, trazabilidad y desempeño, se realizó una revisión documental de los registros de control de calidad interno correspondientes al año 2024 y de los

documentos asociados a los mantenimientos preventivos. Toda la revisión se realizó sin intervención directa sobre el equipo ni alteración de ninguno de los procedimientos rutinarios del laboratorio.

La guía CLSI EP28-A3c menciona la importancia de participar en programas que permitan validar la exactitud de los resultados frente a métodos de referencia o valores consensuados. Sin embargo, se identificó que el laboratorio clínico del hospital no participa en programas de control externo, lo cual se consideró una limitación en esta etapa de la investigación.

Control interno

En el laboratorio clínico del hospital de segundo nivel de atención del DMQ se emplea el control hematológico BC-6D de Mindray. Para el analizador hematológico automatizado se corre diariamente tres controles correspondientes a los niveles bajo, normal y alto, antes del análisis de las muestras, con el propósito de garantizar la precisión y confiabilidad de los resultados.

Se llevó a cabo una revisión documental de los reportes del control de calidad interno del año 2024 (Anexo 3) para verificar que los datos recopilados en la base de datos anonimizada utilizada en este estudio fueran correctos y no presentaran sesgos derivados de resultados fuera de control. Los registros evidenciaron que los valores de los controles se mantuvieron dentro de los rangos aceptables y cumplieron con las reglas establecidas por el laboratorio, asegurando el correcto funcionamiento del equipo y la validez de los datos empleados.

Mantenimiento preventivo y desempeño del analizador hematológico

El analizador hematológico automatizado cuenta con mantenimientos preventivos programados a cargo de la empresa SIMED. Durante la revisión documental, se constató que dichos mantenimientos fueron efectuados conforme al cronograma establecido. Además, no se registraron incidencias que comprometieran el rendimiento del equipo, lo que confirma que el analizador se mantuvo en óptimas condiciones operativas durante todo el periodo evaluado (Anexo 4).

3.5.Codificación de variables y base de datos

Los datos utilizados en la presente investigación correspondieron a los resultados de biometrías hemáticas realizadas durante el año 2024 en el analizador hematológico automatizado Mindray BC-6200 del laboratorio clínico del hospital de segundo nivel de atención del DMQ. La información fue organizada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel

(versión 2016), conformando un total de 846 registros válidos, correspondientes a 259 hombres y 587 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Posteriormente, los datos fueron exportados al software IBM SPSS Statistics (versión 31.0.0.0) para su análisis estadístico.

3.5.1. Operacionalización de variables

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Dimensión</i>	<i>Indicador</i>	<i>Escala</i>	<i>Tipo</i>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Sociodemográfica	18 – 60 años	De intervalo	Cuantitativa
Sexo	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.	Sociodemográfica	Hombre Mujer	Nominal	Cualitativa
Etnia	Autoidentificación de un individuo según los grupos étnicos reconocidos en Ecuador.	Sociodemográfica	Mestizo, indígena, afroecuatoriano, montubio, blanco y otros.	Nominal	Cualitativa
Valores referenciales de leucocitos	Valores que describen la cantidad y proporción de los diferentes tipos de leucocitos en sangre.	Analítica	<ul style="list-style-type: none"> – Recuento total de leucocitos (10^3 células/μL) – Recuento diferencial absoluto (10^3 células/μL) – Recuento diferencial porcentual (%) 	De intervalo	Cuantitativa
Valores referenciales de eritrocitos	Valores que describen la cantidad y características de los eritrocitos y hemoglobina en sangre.	Analítica	<ul style="list-style-type: none"> – Recuento de eritrocitos (10^6 células/μL) – Hemoglobina (g/dL) – Hematocrito (%) – Volumen corpuscular medio (fentolitros) – Hemoglobina corpuscular media (picogramos) – Concentración de hemoglobina corpuscular media (%) – Ancho de distribución eritrocitaria (%) – Ancho de distribución eritrocitaria (fentolitros) 	De intervalo	Cuantitativa
Valores referenciales de plaquetas	Valores que describen la cantidad, volumen y distribución de las plaquetas en sangre.	Analítica	<ul style="list-style-type: none"> – Recuento de plaquetas (10^3/μL) – Volumen plaquetario medio (fL) – Índice de distribución plaquetaria (%) – Plaquetocrito (%) 	De intervalo	Cuantitativa

3.6. Análisis estadístico

Se utilizó el software IBM SPSS Statistics (versión 31.0.0.0) para el análisis de los datos. De acuerdo con las recomendaciones de la guía CLSI EP28-A3c, se llevó a cabo lo siguiente:

- Se realizó un proceso de depuración inicial que consistió en excluir los datos correspondientes a individuos que no cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.
- Descripción de la variable cualitativa (sexo).
- Descripción de las variables cuantitativas (eritrograma, leucograma y plaquetograma) obteniendo medidas de resumen: mediana, rango intercuartílico, valores mínimos y máximos.
- Evaluación de la normalidad de cada parámetro mediante la prueba de Shapiro–Wilk con un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$.
- Identificación y exclusión de valores atípicos, aplicando el método de Tukey (IQR) para distribuciones no normales y la prueba de Grubbs para distribuciones normales.
- Determinación de diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres mediante la prueba U de Mann–Whitney, adoptando un nivel de significancia de $p < 0,05$.
- Estimación de los intervalos de referencia para cada parámetro y subgrupo a través de métodos no paramétricos, utilizando los percentiles 2.5 y 97.5.

La Figura 3 muestra de forma esquemática las etapas seguidas durante el análisis estadístico.

Por otro lado, se llevó a cabo la verificación de los intervalos de referencia establecidos, conforme al procedimiento descrito en la guía CLSI EP28-A3c, mediante la comparación con los datos observados en la población de estudio. Asimismo, se reforzó este proceso mediante la aplicación del índice Kappa de Cohen, con el fin de evaluar el grado de concordancia entre los valores obtenidos y los intervalos propuestos. El procedimiento se encuentra esquematizado en la Figura 4.

Figura 3 Algoritmo del análisis estadístico para establecer intervalos de referencia

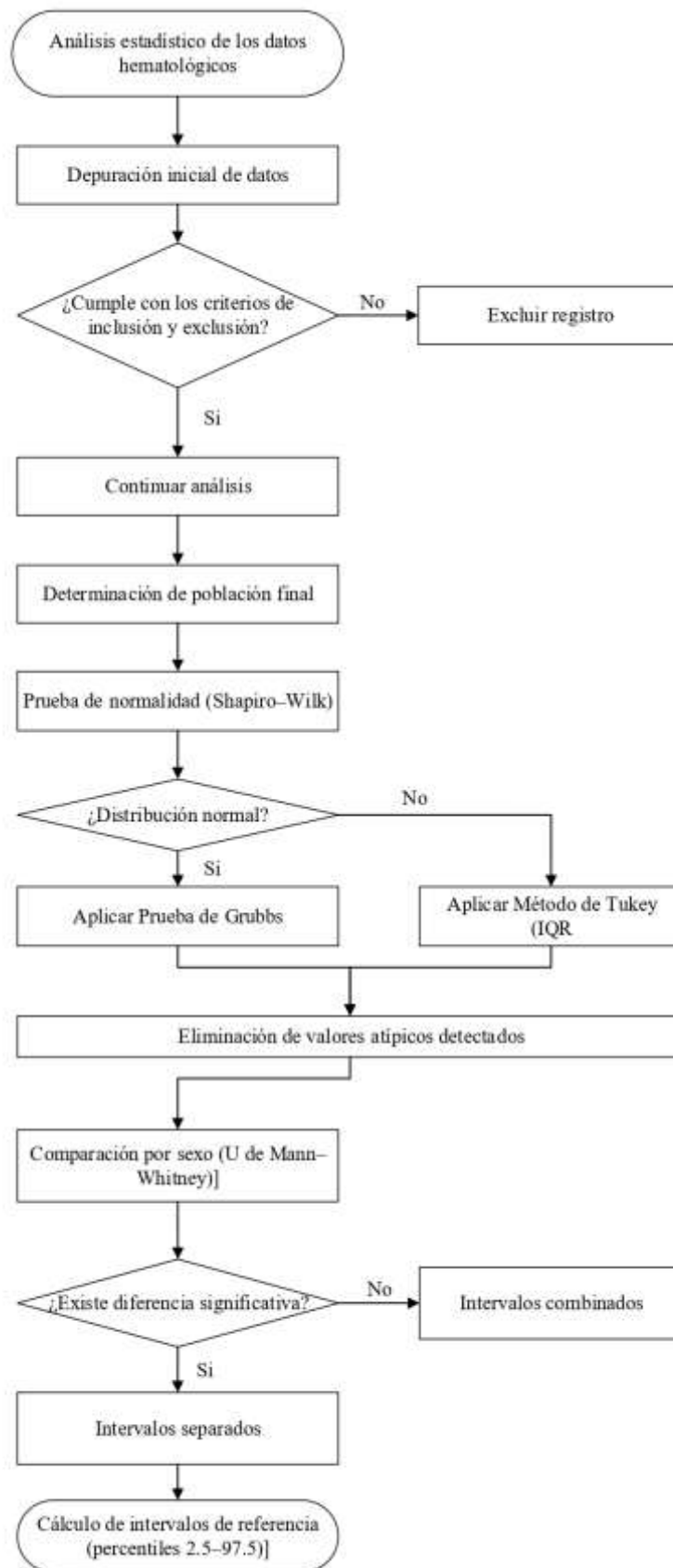
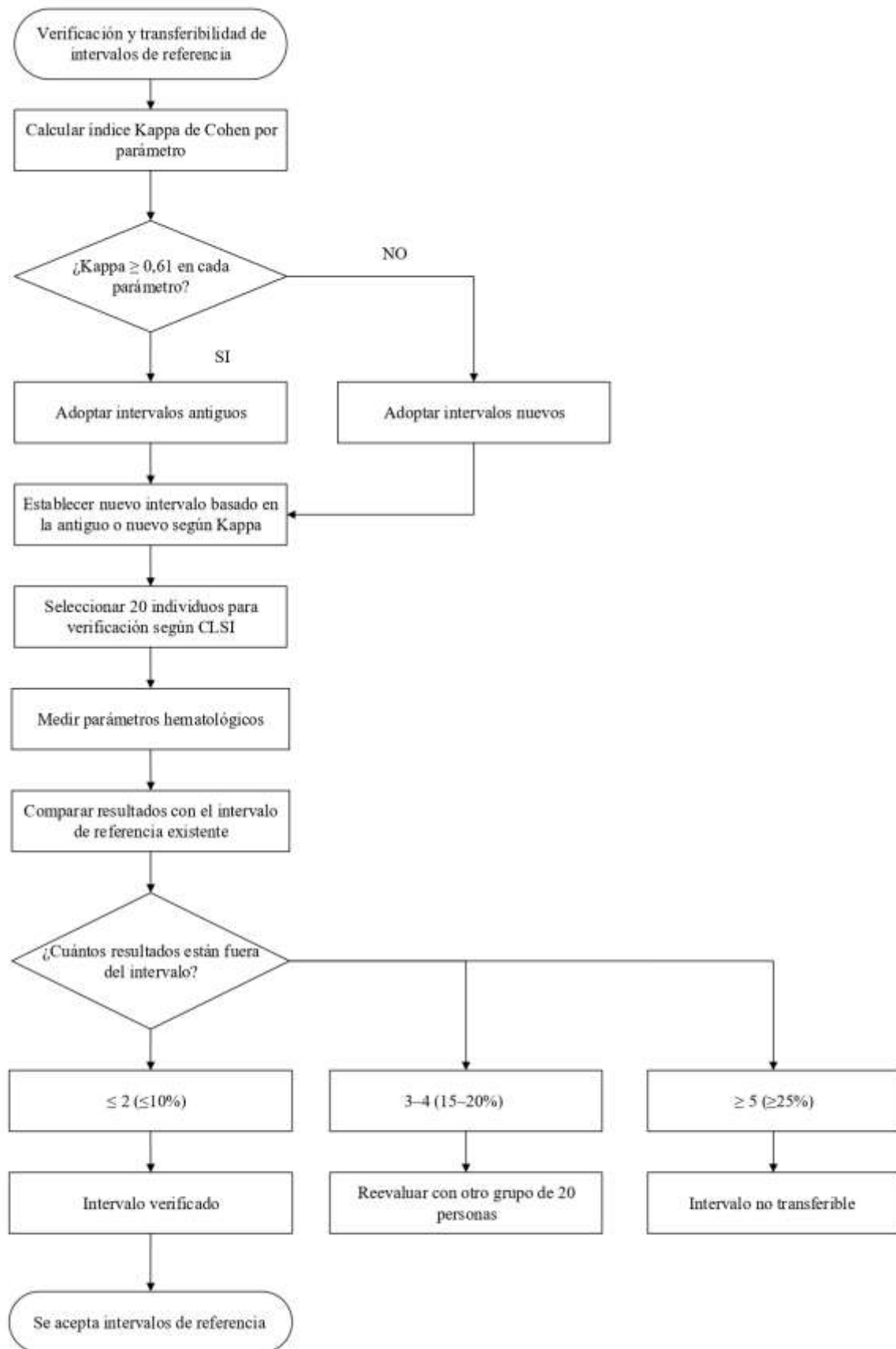


Figura 4 Algoritmo para la verificación y aplicación del índice Kappa de Cohen



CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. Proceso de selección de muestra

Se trabajó con una base de datos inicial conformada por 2.406 registros de individuos que asistieron en calidad ambulatoria al laboratorio clínico durante el año 2024 (Anexo 5), de los cuales 750 correspondieron a hombres y 1.656 a mujeres. Esta base constituyó el punto de partida para el proceso de depuración y selección de la población de referencia.

4.1.1. *Depuración inicial base de datos*

De acuerdo con la guía CLSI EP28-A3c y los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se eliminaron los registros correspondientes a personas menores de 18 años y mayores de 60 años. Además, se excluyeron los resultados que no coincidían con el perfil de un individuo aparentemente sano en cualquiera de los 26 parámetros, así como aquellos registros que presentaban alertas generadas por el analizador hematológico automatizado.

Tras aplicar este primer filtro, la población quedó conformada por 383 hombres y 938 mujeres, sumando un total de 1.321 individuos aptos para el análisis posterior (Anexo 6).

4.1.2. *Prueba de normalidad de los 26 parámetros hematológicos*

4.1.2.1 Hombres

En este subgrupo, la mayoría de los parámetros presentaron valores de p menores a 0,005, lo que sugiere que los datos no siguieron una distribución normal. Por otro lado, los únicos parámetros que mostraron normalidad fueron los linfocitos (#), neutrófilos (%), linfocitos (%) y el índice de distribución plaquetaria (PDW).

Tabla 12 Prueba de normalidad (Shapiro–Wilk) – Hombres

<i>Prueba de Normalidad Shapiro–Wilk</i>			
	<i>Estadístico</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i>
Recuento Leucocitos (10 ³ /μL)	,961	383	<,001
Neutrófilos (10 ³ /μL)	,904	383	<,001
Linfocitos (10 ³ /μL)	,990	383	,014
Monocitos (10 ³ /μL)	,947	383	<,001
Eosinófilos (10 ³ /μL)	,725	383	<,001
Basófilos (10 ³ /μL)	,838	383	<,001
Células inmaduras (10 ³ /μL)	,605	383	<,001
Neutrófilos (%)	,989	383	,006
Linfocitos (%)	,992	383	,037
Monocitos (%)	,955	383	<,001
Eosinófilos (%)	,806	383	<,001
Basófilos (%)	,878	383	<,001
Células inmaduras (%)	,692	383	<,001
Recuento de eritrocitos (10 ⁶ /μL)	,955	383	<,001
Hemoglobina (g/dL)	,920	383	<,001
Hematocrito (%)	,933	383	<,001
Volumen corpuscular medio (fL)	,944	383	<,001
Hemoglobina corpuscular media (pg)	,942	383	<,001
Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)	,982	383	<,001
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc) (%)	,808	383	<,001
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs) (fL)	,893	383	<,001
Eritrocitos nucleados (%)	,064	383	<,001
Contaje de plaquetas (10 ³ /μL)	,854	383	<,001
Volumen plaquetario medio (fL)	,984	383	<,001
Índice de distribución plaquetaria (%)	,988	383	,003
Plaquetocrito (%)	,904	383	<,001

De acuerdo con lo establecido en la metodología y en la guía CLSI EP28-A3c, cuando un parámetro no presenta una distribución normal ($p < 0,05$ en la prueba de Shapiro–Wilk), se aplican filtros estadísticos basados en los rangos intercuartílicos y el método de Tukey para identificar y eliminar valores atípicos. En los casos en que los parámetros sí siguen una distribución normal ($p \geq 0,05$), se utiliza la prueba de Grubbs para detectar valores atípicos extremos.

4.1.2.2 Mujeres

En este subgrupo, dos parámetros mostraron una distribución normal, los neutrófilos (%) y linfocitos (%). Todos los demás parámetros hematológicos no presentaron una distribución normal.

Tabla 13 Prueba de normalidad (Shapiro–Wilk) – Mujeres

<i>Prueba de Normalidad Shapiro–Wilk</i>			
	<i>Estadístico</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i>
Recuento Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,913	938	<,001
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,891	938	<,001
Linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,91	938	<,001
Monocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,949	938	<,001
Eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,717	938	<,001
Basófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,906	938	<,001
Células inmaduras ($10^3/\mu\text{L}$)	0,588	938	<,001
Neutrófilos (%)	0,997	938	0,066
Linfocitos (%)	0,998	938	0,405
Monocitos (%)	0,966	938	<,001
Eosinófilos (%)	0,832	938	<,001
Basófilos (%)	0,9	938	<,001
Células inmaduras (%)	0,776	938	<,001
Recuento de eritrocitos ($10^6/\mu\text{L}$)	0,971	938	<,001
Hemoglobina (g/dL)	0,951	938	<,001
Hematocrito (%)	0,962	938	<,001
Volumen corpuscular medio (fL)	0,929	938	<,001
Hemoglobina corpuscular media (pg)	0,919	938	<,001
Concentración de hemoglobina corpuscular media (pg)	0,836	938	<,001
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc) (%)	0,782	938	<,001
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs) (fL)	0,88	938	<,001
Eritrocitos nucleados (%)	0,024	938	<,001
Contaje de plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	0,978	938	<,001
Volumen plaquetario medio (fL)	0,977	938	<,001
Índice de distribución plaquetaria (%)	0,975	938	<,001
Plaquetocrito (%)	0,966	938	<,001

En base a la evaluación de normalidad, se aplicó en el grupo de mujeres el método de Tukey para los parámetros que no presentaron una distribución normal. Por otro lado, para los parámetros con distribución normal, se aplicó la prueba de Grubbs.

4.2. Detección de valores atípicos

Con el fin de garantizar la validez de los intervalos de referencia, la guía CLSI EP28-A3c recomienda trabajar con una muestra representativa y homogénea de la población. Por este motivo, se llevó a cabo la identificación y eliminación de valores atípicos mediante el método de Tukey para los parámetros sin distribución normal y la prueba de Grubbs para aquellos con distribución normal.

4.2.1. Valores atípicos en los resultados de biometría hemática en el grupo de hombres

En el grupo de hombres, para evaluar la presencia de posibles valores atípicos en los parámetros con distribución normal, se aplicó la prueba de Grubbs a los siguientes parámetros: linfocitos (#), neutrófilos (%), linfocitos (%) e índice de distribución plaquetaria (PDW).

Esta prueba se fundamenta en la comparación entre el valor calculado de la estadística (G calculado) y el valor crítico (G crítico), el cual depende del tamaño de la muestra y del nivel de significancia establecido.

Tabla 14 Prueba de Grubbs en los parámetros con distribución normal - Hombres

	<i>Linfocitos (10³/μL)</i>	<i>Neutrófilos (%)</i>	<i>Linfocitos (%)</i>	<i>Índice de distribución plaquetaria (%)</i>	<i>G crítico (383)</i>
(G)					
Mínimo	0,00643033	0,00927384	0,00191735	0,11615727	3,7914
(G)					
Máximo	3,71999789	3,20866915	3,41506793	4,00844462	3,7914

Para el análisis se trabajó con una muestra de $n = 383$, utilizando un nivel de significancia de 0,05. El valor crítico de Grubbs (G crítico) fue calculado mediante la fórmula basada en la distribución t en Microsoft Excel (Anexo 7), obteniéndose un valor de G crítico = 3,79. La prueba de Grubbs se aplicó individualmente a los datos de cada parámetro con el propósito de detectar posibles valores atípicos. En general, los parámetros no presentaron valores fuera del rango esperado, con excepción del índice de distribución plaquetaria (PDW), en el cual el valor de G calculado superó el G crítico. En consecuencia, se procedió a eliminar el registro correspondiente a ese individuo.

Para los parámetros que no presentaron una distribución normal, se aplicó el método de Tukey para la detección de valores atípicos. Este método consistió en calcular los límites inferior y superior a partir del primer (Q1) y tercer cuartil (Q3), considerando como atípicos aquellos valores que se ubicaron fuera de dichos límites.

Tabla 15 Método de Tukey - Hombres

<i>Parámetro</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>IQR</i>	<i>Límite superior</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Valores eliminados</i>
Recuento Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	5,745	7,84	2,095	2,6025	10,9825	10
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	2,92	4,5	1,58	0,55	6,87	20
Monocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,34	0,5	0,16	0,1	0,74	11
Eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,09	0,23	0,14	-0,12	0,44	22
Basófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,01	0,04	0,03	-0,035	0,085	3
Células inmaduras ($10^3/\mu\text{L}$)	0,01	0,04	0,03	-0,035	0,085	18
Monocitos (%)	5,3	7,1	1,8	2,6	9,8	12
Eosinófilos (%)	1,4	3,5	2,1	-1,75	6,65	23
Basófilos (%)	0,2	0,5	0,3	-0,25	0,95	12
Células inmaduras (%)	0,2	0,5	0,3	-0,25	0,95	24
Recuento de eritrocitos ($10^6/\mu\text{L}$)	5,1	5,8	0,7	4,05	6,85	15
Hemoglobina (g/dL)	15,5	17,4	1,9	12,65	20,25	20
Hematocrito (%)	46,1	52,1	6	37,1	61,1	17
Volumen corpuscular medio (fL)	87	92,7	5,7	78,45	101,25	11
Hemoglobina corpuscular media (pg)	28,9	31,1	2,2	25,6	34,4	16
Concentración de hemoglobina corpuscular media (pg)	32,9	33,8	0,9	31,55	35,15	21
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc) (%)	13,4	14,5	1,1	11,75	16,15	26
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs) (fL)	45,3	49	3,7	39,75	54,55	19
Eritrocitos nucleados (%)	0	0	0	0	0	5
Contaje de plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	231	314	83	106,5	438,5	17
Volumen plaquetario medio (fL)	9	10,6	1,6	6,6	13	2
Plaquetocrito (%)	0,23	0,3	0,07	0,125	0,405	16

Nota. Q1 = Cuartil 25, Q3 = Cuartil 75. IQR (Rango Intercuartílico) = Q3 menos Q1.

Una vez calculados los límites superior e inferior basados en el rango intercuartílico (IQR), se eliminaron los registros correspondientes a individuos cuyos valores se encontraban fuera de dichos límites. Tras finalizar este proceso de filtrado, la muestra quedó conformada por 259 datos aptos para el análisis final (Anexo 8).

4.2.2. Valores atípicos en los resultados de biometría hemática en el grupo de mujeres

En este subgrupo se trabajó con una muestra de $n = 938$, utilizando un nivel de significancia de 0,05. A partir de estos datos, se calculó el valor crítico de Grubbs (G crítico) mediante la fórmula basada en la distribución t en Microsoft Excel (Anexo 7), obteniéndose un G crítico = 4,024. Posteriormente, se aplicó la prueba de Grubbs a cada uno de los parámetros que presentaron una distribución normal. Una vez evaluados todos los G calculados y comparados con el G crítico, se observó que ninguno superó dicho valor; por ello, no fue necesario eliminar el registro de ningún individuo.

Tabla 16 Prueba de Grubbs en los parámetros con distribución normal - Mujeres

	<i>Neutrófilos (%)</i>	<i>Linfocitos (%)</i>	<i>G Crítico (938)</i>
G (Mínimo)	0,00035054	0,002417674	4,024
G (Máximo)	3,321300758	3,428028158	4,024

En los parámetros que no presentaron una distribución normal en el grupo de mujeres, se aplicó el método de Tukey para la detección de valores atípicos. Este procedimiento consistió en calcular los límites inferior y superior a partir del primer (Q1) y tercer cuartil (Q3), considerando como atípicos aquellos valores que se encontraban fuera de dichos límites.

Posteriormente, tras el cálculo de los límites superiores e inferiores mediante el rango intercuartílico (IQR), se evaluaron los valores que se encontraban fuera de los márgenes establecidos. Una vez finalizado el proceso de depuración, se conservaron 587 datos para el análisis final (Anexo 8).

Tabla 17 Método de Tukey – Mujeres

<i>Parámetro</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>IQR</i>	<i>Límite superior</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Valores eliminados</i>
Recuento Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	5,595	8	2,405	1,9875	11,6075	26
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	3	4,7425	1,7425	0,38625	7,35625	34
Linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	1,8	2,71	0,91	0,435	4,075	22
Monocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,3	0,47	0,17	0,045	0,725	22
Eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,08	0,21	0,13	-0,115	0,405	52
Basófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,02	0,04	0,02	-0,01	0,07	15
Células inmaduras ($10^3/\mu\text{L}$)	0,01	0,03	0,02	-0,02	0,06	77
Monocitos (%)	4,8	6,5	1,7	2,25	9,05	28
Eosinófilos (%)	1,2	3,1	1,9	-1,65	5,95	45
Basófilos (%)	0,2	0,6	0,4	-0,4	1,2	13
Células inmaduras (%)	0,1	0,5	0,4	-0,5	1,1	29
Recuento de eritrocitos ($10^6/\mu\text{L}$)	4,7	5,24	0,54	3,89	6,05	23
Hemoglobina (g/dL)	13,6	15,3	1,7	11,05	17,85	48
Hematocrito (%)	41,5	46,3	4,8	34,3	53,5	39
Volumen corpuscular medio (fL)	85,5	91,925	6,425	75,8625	101,5625	54
Hemoglobina corpuscular media (pg)	28	30,5	2,5	24,25	34,25	63
Concentración de hemoglobina corpuscular media (pg)	32,3	33,4	1,1	30,65	35,05	66
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc) (%)	13,3	14,9	1,6	10,9	17,3	63
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs) (fL)	45	49,3	4,3	38,55	55,75	44
Eritrocitos nucleados (%)	0	0	0	0	0	4
Contaje de plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	263,75	355	91,25	126,875	491,875	34
Volumen plaquetario medio (fL)	9,1	10,6	1,5	6,85	12,85	13
Índice de distribución plaquetaria (%)	15,8	16,2	0,4	15,2	16,8	15
Plaquetocrito (%)	0,26	0,34	0,08	0,14	0,46	30

Nota. Q1 = Cuartil 25, Q3 = Cuartil 75. IQR (Rango Intercuartílico) = Q3 menos Q1.

4.3. Criterios de partición de la muestra

El único criterio de partición considerado en este estudio fue el sexo, diferenciando los grupos de hombres y mujeres. Este criterio se adoptó conforme a las recomendaciones de la guía CLSI EP28-A3c, la cual establece que la subdivisión de los intervalos de referencia debe realizarse cuando exista evidencia biológica o estadística que demuestre diferencias significativas entre subgrupos.

No se aplicó partición por edad, ya que la población evaluada correspondió a adultos entre 18 y 60 años, rango considerado fisiológicamente homogéneo. Además, no se disponía del tamaño de muestra mínimo requerido para realizar una subdivisión por grupos etarios.

4.3.1. *Sexo*

Para evaluar si el sexo constituía un criterio de partición en la población estudiada para la obtención de los intervalos de referencia, se aplicó la prueba U de Mann–Whitney, con un nivel de significancia de 0,05.

Para la interpretación de los resultados, es importante considerar lo siguiente:

- $p < 0,05$: existe diferencia significativa y se debe separar por sexo.
- $p \geq 0,05$: no existe diferencia significativa y se puede unificar.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 18 Resultados de la prueba U de Mann–Whitney

<i>Parámetro</i>		<i>Media</i>	<i>t Student (p)</i>	<i>Decisión</i>
Recuento Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	6,7460853	0,020	Particionar
	Mujer	6,5149233		
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	3,6050193	0,195	No particionar
	Mujer	3,7239182		
Linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	2,4669498	<,001	Particionar
	Mujer	2,2333731		
Monocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	0,4088803	<,001	Particionar
	Mujer	0,3677683		
Eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	0,1564093	0,009	Particionar
	Mujer	0,1373595		
Basófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	0,024556	0,095	No particionar
	Mujer	0,0264055		
Células inmaduras ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	0,0223938	0,022	Particionar
	Mujer	0,0190971		
Neutrófilos (%)	Hombre	53,630502	<,001	Particionar
	Mujer	56,578194		
Linfocitos (%)	Hombre	37,167954	<,001	Particionar
	Mujer	34,912266		
Monocitos (%)	Hombre	6,1540541	<,001	Particionar
	Mujer	5,6768313		
Eosinófilos (%)	Hombre	2,3521236	0,047	Particionar
	Mujer	2,1374787		
Basófilos (%)	Hombre	0,372973	0,040	Particionar
	Mujer	0,4144804		
Células inmaduras (%)	Hombre	0,3223938	0,011	Particionar
	Mujer	0,2807496		
Recuento de eritrocitos ($10^6/\mu\text{L}$)	Hombre	5,5021236	<,001	Particionar
	Mujer	4,9745315		
Hemoglobina (g/dL)	Hombre	16,558301	<,001	Particionar
	Mujer	14,67615		
Hematocrito (%)	Hombre	49,632819	<,001	Particionar
	Mujer	44,387734		
Volumen corpuscular medio (fL)	Hombre	90,356371	0,006	Particionar
	Mujer	89,367632		
Hemoglobina corpuscular media (pg)	Hombre	30,149807	<,001	Particionar
	Mujer	29,554949		
Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)	Hombre	33,37027	<,001	Particionar
	Mujer	33,051789		
	Hombre	13,766023	0,317	

Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc) (%)	Mujer	13,907496		No particionar
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs) (fL)	Hombre	46,882625	0,236	No particionar
	Mujer	46,783475		
Eritrocitos nucleados (%)	Hombre	0	1,000	No particionar
	Mujer	0		
Contaje de plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	269,57529	<,001	Particionar
	Mujer	304,29131		
Volumen plaquetario medio (fL)	Hombre	9,9147287	0,802	No particionar
	Mujer	9,8901193		
Índice de distribución plaquetaria (%)	Hombre	16,185659	<,001	Particionar
	Mujer	15,990801		
Plaquetocrito (%)	Hombre	0,2633205	<,001	Particionar
	Mujer	0,2974744		

De acuerdo con los resultados de la prueba U de Mann–Whitney, se determinó que el sexo constituye un criterio de partición para la obtención de intervalos de referencia en diversos parámetros hematológicos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la mayoría de los parámetros evaluados.

En consecuencia, se establecieron intervalos de referencia diferenciados por sexo. Únicamente los parámetros que no presentaron diferencias significativas, como los neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$), basófilos ($10^3/\mu\text{L}$), RDWc, RDWs, eritrocitos nucleados y el volumen plaquetario medio, fueron analizados de manera conjunta, ya que no se justifica su partición desde el punto de vista estadístico.

4.4. Estimación de la consistencia y transferibilidad de los intervalos de referencia

4.4.1. Comparación entre los intervalos antiguos y los establecidos en este estudio

Se recopilaron los intervalos de referencia utilizados previamente por el laboratorio clínico del hospital de segundo nivel de atención y los obtenidos en esta investigación (Tabla 19). Para evaluar la concordancia, se elaboraron tablas de contingencia (Anexo 9, Anexo 10), las cuales permitieron contrastar la clasificación de cada resultado como “dentro = 1” o “fuera = 0” del rango de referencia.

Tabla 19 Intervalos de referencia calculados y antiguos para los 26 parámetros hematológicos

<i>Parámetro</i>		<i>Intervalos calculados</i>	<i>Intervalos antiguos</i>	<i>Unidad</i>
Recuento Leucocitos	Hombre	4,39 - 9,79	5,00 - 10,00	10 ³ /μL
	Mujer	4,05 - 9,62	4,09 - 9,75	
Neutrófilos	Hombre	1,72 - 6,28	1,92 - 6,44	10 ³ /μL
	Mujer	1,72 - 6,28	1,92 - 6,44	
Linfocitos	Hombre	1,39 - 3,90	1,15 - 3,43	10 ³ /μL
	Mujer	1,12 - 3,49	1,15 - 3,43	
Monocitos	Hombre	0,23 - 0,65	0,19 - 0,68	10 ³ /μL
	Mujer	0,19 - 0,61	0,19 - 0,68	
Eosinófilos	Hombre	0,04 - 0,40	0,03 - 0,51	10 ³ /μL
	Mujer	0,02 - 0,34	0,03 - 0,51	
Basófilos	Hombre	0,01 - 0,06	0,01 - 0,07	10 ³ /μL
	Mujer	0,01 - 0,06	0,01 - 0,07	
Células inmaduras	Hombre	0,00 - 0,06	0,00 - 0,04	10 ³ /μL
	Mujer	0,00 - 0,05	0,00 - 0,04	
Neutrófilos	Hombre	37,60 - 71,40	41,20 - 73,50	%
	Mujer	39,10 - 72,10	41,20 - 73,50	
Linfocitos	Hombre	19,30 - 52,30	19,00 - 48,90	%
	Mujer	19,60 - 51,40	19,00 - 48,90	
Monocitos	Hombre	4,00 - 9,10	3,70 - 9,00	%
	Mujer	3,80 - 8,40	3,70 - 9,00	
Eosinófilos	Hombre	0,60 - 5,60	0,50 - 7,70	%
	Mujer	0,30 - 5,20	0,50 - 7,70	
Basófilos	Hombre	0,10 - 0,80	0,10 - 1,20	%
	Mujer	0,10 - 1,00	0,10 - 1,20	
Células inmaduras	Hombre	0,00 - 0,80	0,00 - 2,00	%
	Mujer	0,00 - 0,80	0,00 - 2,00	
Recuento de eritrocitos	Hombre	4,53 - 6,36	4,36 - 6,12	10 ⁶ /μL
	Mujer	4,21 - 5,69	3,83 - 5,30	
Hemoglobina	Hombre	13,60 - 18,70	13,40 - 17,60	g/dL
	Mujer	12,40 - 16,70	11,30 - 15,40	
Hematocrito	Hombre	40,60 - 56,30	40,5 - 53,60	%
	Mujer	37,70 - 50,40	34,70 - 46,60	
Volumen corpuscular medio	Hombre	82,90 - 97,90	75,00 - 98,30	fL
	Mujer	79,90 - 96,60	75,00 - 98,30	
Hemoglobina corpuscular media	Hombre	27,00 - 32,90	23,20 - 33,20	pg
	Mujer	26,10 - 32,20	23,20 - 33,20	
Concentración de hemoglobina corpuscular media	Hombre	32,00 - 35,00	31,30 - 34,80	%
	Mujer	31,70 - 34,60	31,30 - 34,80	

Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc)	Hombre	12,60 - 16,00	11,70 - 15,80	%
	Mujer	12,60 - 16,00	11,70 - 15,80	
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs)	Hombre	42,10 - 52,70	38,40 - 47,80	fL
	Mujer	42,10 - 52,70	38,40 - 47,80	
Eritrocitos nucleados	Hombre	0,00 - 0,00	0,00 - 0,00	%
	Mujer	0,00 - 0,00	0,00 - 0,00	
Contaje de plaquetas	Hombre	169,00 - 382,00	151,00 - 387,00	10 ³ /μL
	Mujer	194,00 - 431,00	131,00 - 357,00	
Volumen plaquetario medio	Hombre	8,20 - 12,20	8,40 - 12,70	fL
	Mujer	8,20 - 12,20	8,40 - 12,70	
Índice de distribución plaquetaria	Hombre	15,60 - 17,00	15,50 - 16,80	%
	Mujer	15,40 - 16,60	15,50 - 16,80	
Plaquetocrito	Hombre	0,18 - 0,37	0,169 - 0,374	%
	Mujer	0,20 - 0,41	0,169 - 0,374	

4.4.2. Cálculo del índice de concordancia (Kappa de Cohen)

Para determinar el grado de concordancia entre los intervalos antiguos y los establecidos en este estudio, se aplicó el índice Kappa de Cohen en las tablas de contingencia.

Los valores del índice se interpretaron conforme a la escala propuesta por Landis y Koch (1977), la cual clasifica la fuerza de concordancia según los rangos que se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20 Escala de interpretación del índice Kappa

Valor del coeficiente Kappa (κ)	Interpretación de la concordancia	Criterio de uso de intervalos	Acción recomendada
< 0,00	Pobre	No aceptable	Usar intervalos nuevos
0,00 – 0,20	Ligera	No aceptable / Concordancia leve	Usar intervalos nuevos
0,21 – 0,40	Regular / baja	No aceptable / Moderada	Usar intervalos nuevos
0,41 – 0,60	Moderada	Marginalmente aceptable	Evaluar cuidadosamente, preferible usar nuevos
0,61 – 0,80	Buena / substancial	Aceptable / Casi perfecta	Se pueden usar intervalos antiguos
0,81 – 1,00	Muy buena / casi perfecta	Altamente aceptable	Mantener intervalos antiguos

Nota. Adaptado de Landis, R., & Koch, G. (1977). *The measurement of observer agreement for categorical data*. *Biometrics*, 33(1), 159–174.

<https://2024.scihub.st/2153/7a79ed8d1ae20779cbcdf5ab36348bc2/landis1977.pdf>.

4.4.3. Interpretación de los resultados del índice Kappa

Se obtuvieron los valores del índice Kappa y, para su interpretación, se tomó como punto de corte $\kappa = 0,61$, conforme a la escala propuesta por Landis y Koch (1977). Este punto de corte se adoptó como criterio para determinar la transferibilidad de los intervalos de referencia.

Los parámetros con valores iguales o superiores a $\kappa = 0,61$ indican una concordancia buena o casi perfecta, lo que sugiere que los intervalos de referencia antiguos pueden mantenerse. Por el contrario, aquellos con valores inferiores a $\kappa = 0,60$ reflejan una concordancia baja, por lo que se recomienda adoptar los nuevos intervalos de referencia.

En la Tabla 21 se presentan los valores del índice Kappa junto con la interpretación correspondiente y la recomendación adoptada para cada parámetro.

Tabla 21 Valores del índice Kappa y decisión sobre los intervalos de referencia

<i>Parámetro</i>	<i>Sexo</i>	<i>Valor K</i>	<i>Error estadístico asintomático</i>	<i>T aproximada</i>	<i>Significancia aproximada</i>	<i>Interpretación</i>
Recuento Leucocitos	Hombre	0,544	0,103	9,248	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,922	0,039	22,364	< 0,001	Usar antiguo
Neutrófilos	Hombre	0,885	0,081	14,241	< 0,001	Usar antiguo
	Mujer	0,813	0,053	19,729	< 0,001	Usar antiguo
Linfocitos	Hombre	0,404	0,093	7,51	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,895	0,043	21,797	< 0,001	Usar antiguo
Monocitos	Hombre	0,658	0,142	11,267	< 0,001	Usar antiguo
	Mujer	0,749	0,08	18,753	< 0,001	Usar antiguo
Eosinófilos	Hombre	0,176	0,153	5	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,379	0,1	9,178	< 0,001	Usar nuevo
Basófilos	Hombre	0,764	0,132	12,648	< 0,001	Usar antiguo
	Mujer	0,828	0,069	20,369	< 0,001	Usar antiguo
Células inmaduras	Hombre	0,207	0,088	5,466	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,483	0,085	13,668	< 0,001	Usar nuevo
Neutrófilos (%)	Hombre	0,646	0,098	10,859	< 0,001	Usar antiguo
	Mujer	0,83	0,053	20,21	< 0,001	Usar antiguo
Linfocitos (%)	Hombre	0,604	0,099	10,324	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,587	0,055	19,673	< 0,001	Usar nuevo
Monocitos (%)	Hombre	0,836	0,093	13,642	< 0,001	Usar antiguo
	Mujer	0,488	0,102	13,769	< 0,001	Usar nuevo
Eosinófilos (%)	Hombre	0,161	0,141	4,757	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,434	0,096	10,615	< 0,001	Usar nuevo
Basófilos (%)	Hombre	0,538	0,182	9,758	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,585	0,113	15,571	< 0,001	Usar nuevo
Células inmaduras (%)	Hombre	0	0	0	1	Usar nuevo
	Mujer	0	0	0	1	Usar nuevo

Recuento de eritrocitos	Hombre	0,412	0,1	7,333	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,136	0,044	4,305	< 0,001	Usar nuevo
Hemoglobina	Hombre	0,222	0,073	4,8	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,094	0,037	3,27	< 0,001	Usar nuevo
Hematocrito	Hombre	0,474	0,089	8,974	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,114	0,038	3,939	< 0,001	Usar nuevo
Volumen corpuscular medio	Hombre	0,562	0,159	10,058	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,313	0,107	10,431	< 0,001	Usar nuevo
Hemoglobina corpuscular media	Hombre	0,325	0,173	7,084	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,258	0,104	9,322	< 0,001	Usar nuevo
Concentración de hemoglobina corpuscular media	Hombre	0,425	0,149	6,881	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,601	0,097	12,875	< 0,001	Usar nuevo
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc)	Hombre	0	0	0	1	Usar nuevo
	Mujer	0,714	0,07	17,299	< 0,001	Usar antiguo
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs)	Hombre	-0,007	0,027	-0,264	0,792	Usar nuevo
	Mujer	0,096	0,032	3,561	< 0,001	Usar nuevo
Eritrocitos nucleados	Hombre	0	0	0	0	Usar nuevo
	Mujer	0	0	0	0	Usar nuevo
Contaje de plaquetas	Hombre	0,697	0,128	11,768	< 0,001	Usar antiguo
	Mujer	0,148	0,045	4,772	< 0,001	Usar nuevo
Volumen plaquetario medio	Hombre	0,434	0,125	7,074	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,473	0,082	11,469	< 0,001	Usar nuevo
Índice de distribución plaquetaria	Hombre	0,273	0,136	4,492	< 0,001	Usar nuevo
	Mujer	0,47	0,103	11,387	< 0,001	Usar nuevo
Plaquetocrito	Hombre	0,871	0,09	14,137	< 0,001	Usar antiguo
	Mujer	0,357	0,076	9,556	< 0,001	Usar nuevo

Algunos parámetros, como células inmaduras (%), RDWs y eritrocitos nucleados, no pudieron ser evaluados mediante el cálculo del índice Kappa, debido a que los intervalos antiguos clasificaban la totalidad de los casos como “dentro del rango de referencia”, sin mostrar variabilidad. Esta ausencia de variabilidad impidió la evaluación estadística de la concordancia y sugiere que dichos intervalos carecen de sensibilidad para detectar valores fuera del rango clínico.

Por lo tanto, en estos parámetros se recomienda la adopción de los nuevos intervalos, los cuales reflejan de manera más precisa la distribución real de los valores en la población analizada.

4.4.4. Conclusión sobre la consistencia y transferibilidad

El análisis del índice Kappa evidenció que algunos parámetros hematológicos presentan una concordancia sustancial entre los intervalos antiguos y los establecidos en este estudio, mientras que otros mostraron discrepancias relevantes. En términos generales, los resultados confirman la necesidad de actualizar los intervalos de referencia en aquellos parámetros donde la concordancia fue baja o no evaluable, con el fin de garantizar una interpretación clínica más precisa y representativa de la población analizada.

4.5. Transferencia y verificación de intervalos de referencia

Con base en las recomendaciones del CLSI, se llevó a cabo el procedimiento de verificación y transferencia de los intervalos de referencia, el cual contempla una serie de pasos orientados a evaluar la aplicabilidad de dichos intervalos en la población analizada.

4.5.1. Criterios de aceptación y rechazo según la guía CLSI EP28-A3c

Los criterios aplicados, conforme a la guía CLSI EP28-A3c, se utilizaron durante el proceso de verificación para evaluar los resultados obtenidos en un grupo de 20 individuos (Anexo 11). En función del número de resultados que se encuentran fuera del intervalo propuesto, se determina si el intervalo es aceptable, requiere reevaluación o debe ser rechazado. En la Tabla 22 se presentan los criterios de aceptación y rechazo aplicados.

Tabla 22 *Criterios de aceptación y rechazo en la verificación de intervalos de referencia*

<i>Criterio</i>	<i>Descripción</i>	<i>Acción según CLSI</i>
Aceptación	≤ 2 resultados fuera del intervalo (≤ 10%)	El intervalo se considera verificado y puede adoptarse como referencia.
Reevaluación	3 – 4 resultados fuera del intervalo (15 – 20%)	Se debe verificar nuevamente utilizando otro grupo de 20 individuos para confirmar la validez.
Rechazo	≥ 5 resultados fuera del intervalo (≥ 25%)	El intervalo se considera no transferible y se deben establecer nuevos intervalos de referencia específicos para la población evaluada.

Nota. Adaptado de Clinical and Laboratory Standards Institute. (2010). *CLSI. EP28-A3C Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline (3.a ed.)*.

4.5.2. Verificación del intervalo de referencia

La verificación de los intervalos de referencia aceptados para la población se realizó conforme a los lineamientos establecidos por el CLSI. En la Tabla 23 se presentan los resultados obtenidos durante este proceso.

De acuerdo con los criterios de aceptación definidos por dicha guía, ninguno de los parámetros presentó más de dos resultados fuera del intervalo determinado para la población. Por lo tanto, todos los intervalos fueron aceptados como verificados, lo que confirma que los valores de referencia establecidos son transferibles y aplicables en la población analizada.

Tabla 23 Verificación de los intervalos de referencia

<i>Parámetro</i>	<i>Sexo</i>	<i>Intervalos de referencia</i>	<i>Datos fuera del IR n (%)</i>	<i>Criterio</i>
Recuento Leucocitos (10 ³ /μL)	Hombre	4,39 - 9,79	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	4,09 - 9,75	1 (5%)	Aceptado
Neutrófilos (10 ³ /μL)	Hombre	1,92 - 6,44	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	1,92 - 6,44	2 (10%)	Aceptado
Linfocitos (10 ³ /μL)	Hombre	1,39 - 3,90	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	1,15 - 3,43	2 (10%)	Aceptado
Monocitos (10 ³ /μL)	Hombre	0,19 - 0,68	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	0,19 - 0,68	1 (5%)	Aceptado
Eosinófilos (10 ³ /μL)	Hombre	0,04 - 0,40	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	0,02 - 0,34	0 (0%)	Aceptado
Basófilos (10 ³ /μL)	Hombre	0,01 - 0,07	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	0,01 - 0,07	0 (0%)	Aceptado
Células inmaduras (10 ³ /μL)	Hombre	0,00 - 0,06	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	0,00 - 0,05	1 (5%)	Aceptado
Neutrófilos (%)	Hombre	41,20 - 73,50	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	41,20 - 73,50	1 (5%)	Aceptado
Linfocitos (%)	Hombre	19,30 - 52,30	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	19,60 - 51,40	0 (0%)	Aceptado
Monocitos (%)	Hombre	3,70 - 9,00	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	3,80 - 8,40	1 (5%)	Aceptado
Eosinófilos (%)	Hombre	0,60 - 5,60	2 (10%)	Aceptado
	Mujer	0,30 - 5,20	0 (0%)	Aceptado
Basófilos (%)	Hombre	0,10 - 0,80	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	0,10 - 1,00	0 (0%)	Aceptado

Células inmaduras (%)	Hombre	0,00 - 0,80	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	0,00 - 0,80	0 (0%)	Aceptado
Recuento de eritrocitos (10 ⁶ /μL)	Hombre	4,53 - 6,36	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	4,21 - 5,69	0 (0%)	Aceptado
Hemoglobina (g/dL)	Hombre	13,60 - 18,70	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	12,40 - 16,70	2 (10%)	Aceptado
Hematocrito (%)	Hombre	40,60 - 56,30	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	37,70 - 50,40	1 (5%)	Aceptado
Volumen corpuscular medio (fL)	Hombre	82,90 - 97,90	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	79,90 - 96,60	1 (5%)	Aceptado
Hemoglobina corpuscular media (pg)	Hombre	27,00 - 32,90	1 (5%)	Aceptado
	Mujer	26,10 - 32,20	2 (10%)	Aceptado
Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)	Hombre	32,00 - 35,00	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	31,70 - 34,60	1 (5%)	Aceptado
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWc) (%)	Hombre	12,60 - 16,00	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	11,70 - 15,80	1 (5%)	Aceptado
Ancho de Distribución Eritrocitaria (RDWs) (fL)	Hombre	42,10 - 52,70	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	42,10 - 52,70	1 (5%)	Aceptado
Eritrocitos nucleados (%)	Hombre	0,00 - 0,00	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	0,00 - 0,00	0 (0%)	Aceptado
Contaje de plaquetas (10 ³ /μL)	Hombre	151,00 - 387,00	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	194,00 - 431,00	1 (5%)	Aceptado
Volumen plaquetario medio (fL)	Hombre	8,20 - 12,20	2 (10%)	Aceptado
	Mujer	8,20 - 12,20	2 (10%)	Aceptado
Índice de distribución plaquetaria (%)	Hombre	15,60 - 17,00	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	15,40 - 16,60	1 (5%)	Aceptado
Plaquetocrito (%)	Hombre	0,169 - 0,374	0 (0%)	Aceptado
	Mujer	0,20 - 0,41	0 (0%)	Aceptado

DISCUSIÓN

Una de las herramientas importantes en la interpretación de los resultados dentro del laboratorio clínico son los intervalos de referencia, estos nos permiten diferenciar entre valores fisiológicos y patológicos. Dentro del presente estudio se llegó a establecer intervalos de referencia para 26 parámetros hematológicos, donde se consideró una población adulta aparentemente sana y datos que fueron obtenidos de una base anonimizada del laboratorio clínico de un hospital de segundo nivel de atención del DMQ. En la cual se aplicaron diferentes procedimientos estadísticos validados por el CLSI con el fin de asegurar la representatividad y confiabilidad de los resultados. El análisis evaluó la distribución de los parámetros y la identificación de valores atípicos.

Para una correcta estimación de intervalos de referencia es necesario considerar tanto la calidad del análisis estadístico como la existencia de diferencias biológicas relevantes entre subgrupos de la población, siendo así el sexo uno de los criterios de partición con mayor importancia debido a las diferencias fisiológicas, metabólicas y hormonales existentes entre hombres y mujeres.

Por ejemplo, Berlin et al. (2018) evidenciaron que los cambios hormonales femeninos durante el ciclo menstrual modifican la función plaquetaria, lo que puede repercutir en el conteo y el volumen plaquetario medio. En cambio, Kovanen et al. (2018) observaron que la existencia de cambios hormonales relacionados con la menopausia provoca una disminución en el número de eritrocitos y también en la concentración de hemoglobina en mujeres, mientras que los hombres mantienen valores más estables debido a la influencia de la testosterona. Por lo que, es necesario afirmar que estas evidencias refuerzan la necesidad de establecer intervalos de referencia diferenciados por sexo, debido a que los intervalos de referencia unificados pueden ocultar variaciones significativas y generar errores en la interpretación de resultados.

A su vez, el criterio de partición por sexo llega a ser respaldado en la literatura científica, al señalar que su aplicación resulta necesaria cuando existen diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos porque mejora la exactitud de los intervalos de referencia y su aplicación clínica. Este enfoque proporciona respuestas a los estándares internacionales de calidad en los laboratorios clínicos, pues organismos como la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) y la norma ISO 15189:2012 mencionan que la identificación de fuentes de variabilidad biológica son un requisito esencial para garantizar la validez de los resultados hematológicos, promoviendo diagnósticos más precisos y representativos de cada grupo poblacional.

La aplicación de la prueba U de Mann-Whitney realizada en el estudio permitió comprobar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, esto se vio en varios parámetros hematológicos, especialmente en la hemoglobina, el hematocrito y el conteo de glóbulos rojos.

En el estudio no fue posible realizar una partición por edad, sin embargo varios autores han tomado en cuenta que el envejecimiento ejerce un impacto significativo sobre los parámetros hematológicos. Adeli et al. (2015) identificaron que las concentraciones de hemoglobina, hematocrito y eritrocitos tienden a disminuir progresivamente con la edad, tanto en hombres como en mujeres. Esto se atribuye a la reducción de la masa eritroide y de la respuesta eritropoyética de la médula ósea, así como a los cambios hormonales y nutricionales asociados con el envejecimiento. De igual manera, Nah et al. (2018) reportaron variaciones significativas en los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas entre adultos jóvenes y mayores, evidenciando la influencia del envejecimiento hematológico.

Las diferencias asociadas a la edad no solo se relacionan con una disminución en la cantidad de células sanguíneas, sino también con alteraciones en su funcionalidad. Según Ma et al. (2023), los adultos mayores presentan mayor variabilidad en los recuentos hematológicos, lo que puede afectar la interpretación diagnóstica si se utilizan intervalos únicos para toda la población adulta. Por ello, se recomienda revisar periódicamente los intervalos de referencia e incorporar particiones etarias cuando se identifiquen diferencias clínicamente significativas (Henny et al., 2016). No obstante, la aplicación de esta partición requiere tamaños muestrales suficientemente amplios en cada subgrupo, aspecto que limitó su implementación en el presente estudio.

A pesar de que la población analizada en este estudio (18 a 60 años) se consideró fisiológicamente homogénea, la literatura coincide en que las diferencias asociadas a la edad se vuelven más evidentes a partir de la sexta década de vida (Mengistu Sissay et al., 2021). En este sentido, la ausencia de partición por edad en el presente trabajo resalta la importancia de ampliar la cobertura etaria en futuras investigaciones, con el propósito de generar intervalos más precisos para la población adulta mayor.

Además, factores geográficos como la altitud ejercen una influencia significativa sobre los valores hematológicos. En poblaciones que residen a mayor altitud, la literatura recomienda aplicar ajustes en la concentración de hemoglobina para un diagnóstico adecuado de anemia (World Health Organization, 2024). De acuerdo con Zhang et al. (2019), la exposición crónica a hipoxia estimula la eritropoyesis, elevando los niveles de hemoglobina, hematocrito y el volumen sanguíneo. Estas modificaciones constituyen respuestas adaptativas normales frente a la disminución de la presión parcial de oxígeno, característica de zonas de altitud moderada y alta.

Es importante señalar que, en este estudio, los valores obtenidos no fueron corregidos mediante los factores de ajuste propuestos por la OMS, debido a que la literatura indica que dichos ajustes deben aplicarse únicamente con fines diagnósticos específicos, como la clasificación clínica de la anemia y no para el establecimiento de intervalos de referencia. Esto se debe a que los intervalos deben reflejar los valores fisiológicos reales de la población evaluada. Estudios realizados en regiones de altitud extrema, como el de Yuan y Zhuang (2024), refuerzan que las adaptaciones hematológicas inducidas por la altitud forman parte del perfil fisiológico normal y deben preservarse durante la generación de intervalos de referencia.

Por lo tanto, los intervalos obtenidos en este trabajo son coherentes con la condición geográfica de la ciudad y resultan clínicamente aplicables en el contexto local.

Por otro lado, el proceso de verificación de los intervalos de referencia constituye una etapa fundamental, ya que permite determinar la concordancia entre los valores obtenidos de la población local y los intervalos establecidos por el fabricante o por estudios de referencia. Según las recomendaciones de la guía CLSI EP28-A3c, la verificación se considera exitosa cuando al menos el 90 % de los valores analizados se encuentran dentro del intervalo adoptado (CLSI, 2010). En el presente estudio, se incorporó además el índice Kappa de Cohen como medida estadística de concordancia, con el fin de cuantificar el grado de acuerdo entre los resultados obtenidos y los intervalos de referencia previamente establecidos.

El uso del índice Kappa en la validación de intervalos de referencia ha sido respaldado por diversos autores como un método apropiado para evaluar la consistencia entre clasificaciones categóricas (McHugh, 2012). De acuerdo con los criterios de interpretación propuestos por Landis y Koch, valores de Kappa superiores a 0,80 indican una concordancia “casi perfecta”, mientras que aquellos comprendidos entre 0,60 y 0,80 reflejan un acuerdo “sustancial”. Dentro de la investigación, el resultado del índice kappa sugiere que los intervalos de referencia propuestos presentan una adecuada correspondencia con los resultados de la población local, lo que respalda su aplicabilidad clínica.

No obstante, Ammer et al. (2022) destacan que la verificación estadística debe complementarse con una evaluación biológica, considerando las características demográficas, geográficas y metodológicas propias del laboratorio que realiza el análisis. En este sentido, la aplicación combinada del enfoque Kappa y la verificación basada en el CLSI permitió no solo medir el grado de concordancia, sino también identificar posibles discrepancias. Este procedimiento aporta una verificación más integral en concordancia con los estándares internacionales, fortaleciendo así la validez de los intervalos de referencia establecidos.

Para finalizar, Ammer et al. (2022) destacan que la verificación estadística debe complementarse con una evaluación biológica que considere las características geográficas y metodológicas del laboratorio que realiza el análisis. La aplicación del índice kappa y la verificación propuesta por el CLSI permitió medir el grado de concordancia e identificar posibles discrepancias. Así conseguimos una verificación más integral en concordancia con los estándares internacionales, De tal manera conseguimos una verificación más integral en concordancia con los estándares internacionales y fortalecemos la validez de los intervalos de referencia establecidos.

CONCLUSIONES

- El establecimiento de los intervalos de referencia para los 26 parámetros hematológicos permitió generar valores ajustados a las características de la población atendida en el hospital de segundo nivel del DMQ. Estos intervalos fortalecen la exactitud diagnóstica del laboratorio clínico y aseguran resultados coherentes con las recomendaciones de la guía EP28-A3c del CLSI.
- La segmentación de la base de datos anonimizada por sexo se justificó estadísticamente mediante la prueba U de Mann–Whitney, la cual evidenció diferencias significativas en la mayoría de los parámetros hematológicos. Esta partición permitió establecer intervalos de referencia específicos para hombres y mujeres, reconociendo la influencia de factores hormonales y fisiológicos sobre la producción y maduración de las células sanguíneas.
- El proceso de depuración de la base de datos, que redujo los registros iniciales de 2.406 a 846 individuos (259 hombres y 587 mujeres), permitió conformar una población representativa. La exclusión de personas menores de 18 años, mayores de 60 y de aquellos con resultados no compatibles con individuos aparentemente sanos garantizó la validez metodológica del estudio, minimizando posibles sesgos asociados a condiciones patológicas o valores atípicos.
- La aplicación de la prueba de Shapiro-Wilk permitió determinar que la mayoría de los parámetros no presentaron una distribución normal, lo que orientó la selección de los métodos estadísticos más adecuados. Esto fue fundamental para la correcta aplicación de los filtros de Tukey y Grubbs en la identificación de valores atípicos.
- Los intervalos de referencia obtenidos evidenciaron diferencias entre los subgrupos de hombres y mujeres en varios parámetros hematológicos, como el conteo de glóbulos blancos y linfocitos (en hombres); eosinófilos, células inmaduras y linfocitos (%) (en ambos sexos); monocitos (%) y plaquetocrito (en mujeres); así como en diversos índices eritrocitarios y plaquetarios. Estas variaciones, observadas en comparación con los intervalos previamente utilizados por el laboratorio, reflejan la necesidad de actualizar los intervalos de referencia para asegurar una interpretación clínica más precisa y representativa de la población atendida en el hospital de segundo nivel de atención del DMQ.
- El uso del índice Kappa de Cohen permitió cuantificar la concordancia entre los intervalos nuevos y los anteriores. Los parámetros con $\kappa \geq 0,61$ demostraron una concordancia buena, lo que permitió conservar los intervalos previos; mientras que los valores inferiores indicaron la necesidad de adoptar los nuevos intervalos.

- Los resultados del índice Kappa evidenciaron que aproximadamente la mitad de los parámetros hematológicos presentaron una concordancia moderada o baja, lo que respalda la sustitución de los intervalos antiguos.
- El procedimiento estadístico aplicado, basado en la metodología establecida por la guía EP28-A3c del CLSI y en la aplicación sistemática de pruebas de normalidad, filtros intercuartílicos y análisis de concordancia, permitió establecer intervalos de referencia con validez clínica y representativos de la población atendida en el hospital de segundo nivel de atención del DMQ.
- La presente investigación cumplió su objetivo de establecer intervalos de referencia confiables para los 26 parámetros hematológicos del analizador automatizado, verificando su validez mediante criterios estadísticos. Los resultados constituyen una herramienta fundamental para el laboratorio y aportan una base sólida para futuras actualizaciones o comparaciones.

RECOMENDACIONES

- La verificación periódica de los intervalos de referencia del laboratorio clínico debe mantenerse como una práctica constante, especialmente ante la implementación de nuevos equipos, métodos analíticos o reactivos, en concordancia con los lineamientos de la guía EP28-A3c del CLSI. Esta acción garantiza validez clínica y confiabilidad de los resultados hematológicos.
- El laboratorio clínico debe establecer intervalos de referencia que sean representativos de su población y considerar el sexo como criterio de partición, dado que el presente estudio evidenció diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros hematológicos entre hombres y mujeres. Adoptar este enfoque favorece una mayor precisión diagnóstica y minimiza el riesgo de interpretaciones erróneas derivadas del uso de valores unificados.
- Para los parámetros que presentaron baja concordancia ($\kappa < 0,60$) resulta conveniente adoptar los nuevos intervalos de referencia propuestos en este estudio, ya que reflejan las características de la población local y disminuyen el riesgo de errores en la interpretación clínica.
- Sería conveniente replicar el estudio en distintas ciudades o regiones del país, con el propósito de conformar una base nacional de valores hematológicos ecuatorianos. La comparación entre diferentes poblaciones permitirá identificar variaciones asociadas a factores genéticos, ambientales o altitudinales.
- Conviene llevar a cabo investigaciones complementarias que evalúen la influencia de factores como el embarazo, la edad, la altitud y la etnia sobre los parámetros hematológicos, con el objetivo de ajustar los intervalos de referencia a subpoblaciones específicas y mejorar la precisión clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Adeli, K., Raizman, J., Chen, Y., Higgins, V., Nieuwesteeg, M., Abdelhaleem, M., Wong, S., & Blais, D. (2015). Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: Establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clinical Chemistry*, *61*(8), 1075-1086. <https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/61/8/1075/5611520?redirectedFrom=fulltext&login=false>
- Ammer, T., Schützenmeister, A., Prokosch, H.-U., Zierk, J., Rank, C. M., & Rauh, M. (2022). RIbench: A Proposed Benchmark for the Standardized Evaluation of Indirect Methods for Reference Interval Estimation. *Clinical Chemistry*, *68*(11), 1410-1424. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac142>
- Berlin, G., Hammar, M., Tapper, L., & Tynngård, N. (2018). Effects of age, gender and menstrual cycle on platelet function assessed by impedance aggregometry. *Platelets*, *30*(4), 473-479. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1466387>
- Campuzano Maya, G. (2007). Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & Laboratorio*, *13*, 511-550. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2007/myl011-12b.pdf>
- Carrillo, P., García, A., Soto, M., Rodríguez, G., Pérez, J., & Martínez, D. (2021). Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Medigraphic*. Recuperado 14 de septiembre de 2025, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2021/un211g.pdf>
- CEN. (2012). *Laboratorios clínicos: Requisitos particulares para la calidad y la competencia (ISO 15189:2012)*. <https://colbiosa.com.ar/wp-content/uploads/2019/10/UNE-EN-ISO-15189-2013-1.pdf>
- Chuah, T. Y., Lim, C. Y., Tan, R. Z., Pratumvinit, B., Loh, T. P., Vasikaran, S., & Markus, C. (2023). Functional Reference Limits: Describing Physiological Relationships and Determination of Physiological Limits for Enhanced Interpretation of Laboratory Results. *Annals Of Laboratory Medicine*, *43*(5), 408-417. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.5.408>
- Clinical And Laboratory Standards Institute. (2010). *CLSI. EP28-A3C Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory*; Approved Guideline (3.a ed.).

- Dupuis, M., Severin, S., Noirrit-Esclassan, E., Arnal, J., Payrastra, B., & Valéra, M. (2019). Effects of Estrogens on Platelets and Megakaryocytes. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(12), 3111. <https://doi.org/10.3390/ijms20123111>
- EFLM. (2024). *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. EFLM. EU. <https://www.eflm.eu/site/who-we-are/about-us>
- Farrell, C. L., & Nguyen, L. (2019). Indirect Reference Intervals: Harnessing the Power of Stored Laboratory Data. *The Clinical Biochemist Reviews*, 40(2), 99–111. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6544248/>
- Henny, J., Vassault, A., Boursier, G., Vukasovic, I., Mesko Brguljan, P., Lohmander, M., Ghita, I., Andreu, F., Kroupis, C., Sprongl, L., Thelen, M., Vanstapel, F., Vodnik, T., Huisman, W., Vaubourdolle, M. & on behalf of the Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO) of the EFLM (2016). Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(12), 1893-1900. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0793>
- Hernández, L. H. (2013). Avances y aplicación clínica de la citometría hemática automatizada. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29, 24-39. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100004
- Hurtado Monroy, R., Mellado Ortiz, Y., Flores Rico, G., & Vargas Viveros, P. (2010). Semiología de la citometría hemática. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 53(4). <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2010/un104h.pdf>
- Ichihara, K., Ozarda, Y., Barth, J. H., Klee, G., Qiu, L., Erasmus, R., Borai, A., Evgina, S., Ashavaid, T., Khan, D., Schreier, L., Rolle, R., Shimizu, Y., Kimura, S., Kawano, R., Armbruster, D., Mori, K., Yadav, B. K., & Committee on Reference Intervals and Decision Limits, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. (2017). A Global Multicenter Study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. *Clínica Chimica Acta*, 467, 70-82. https://cms.ifcc.org/media/476752/ifcc-c-ridl_global-study-part-1.pdf
- Jones, G., Haeckel, R., Loh, T., Sikaris, K., Streichert, T., Katayev, A., Barth, J., Ozarda, Y. & on behalf of the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (2019). Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(1), 20-29. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0073>
- Karita, E., Ketter, N., Price, M. A., Kayitenkore, K., Kaleebu, P., Nanvubya, A., Anzala, O., Jaoko, W., Mutua, G., Ruzagira, E., Mulenga, J., Sanders, E. J., Mwangome, M., Allen,

- S., Bwanika, A., Bahemuka, U., Awuondo, K., Omosa, G., Farah, B., . . . Kamali, A. (2009). CLSI-Derived Hematology and Biochemistry Reference Intervals for Healthy Adults in Eastern and Southern Africa. *PLoS ONE*, 4(2), e4401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004401>
- Kovanen, V., Aukee, P., Kokko, K., Finni, T., Tarkka, I. M., Tammelin, T., Kujala, U. M., Sipilä, S., & Laakkonen, E. K. (2018). Design and protocol of Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis (ERMA) study with 47 to 55-year-old women's cohort: novel results show menopause-related differences in blood count. *Menopause The Journal Of The North American Menopause Society*, 25(9), 1020-1032. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001117>
- Landis, R., & Koch, G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174. <https://2024.sci-hub.st/2153/7a79ed8d1ae20779cbcdf5ab36348bc2/landis1977.pdf>
- Ma, S., Yu, J., Qin, X., & Liu, J. (2023). Current status and challenges in establishing reference intervals based on real-world data. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 60(6), 427–441. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2195496>
- Martínez Raza, Y. A. (2019). *Determinación y estandarización de valores de referencia de hematología (hematocrito, hemoglobina, velocidad de sedimentación, fórmula leucocitaria y plaquetas) en base a rango de edades en pacientes pediátricos de 0 a 19 años del hospital pediátrico "Alfonso Villagómez Román* [Tesis de grado, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo]. <https://dspace.esPOCH.edu.ec:8080/server/api/core/bitstreams/01b06fe5-a4ce-401d-b6a5-dd8ce75a334c/content>
- Martínez Sánchez, L., Marques-García, F., Ozarda, Y., Blanco, A., Brouwer, N., Canalías, F., Cobbaert, C., Thelen, M., & Elzen, W. D. (2020). Big data and reference intervals: rationale, current practices, harmonization and standardization prerequisites and future perspectives of indirect determination of reference intervals using routine data. *Advances In Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 2(1), 9-16. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0034>
- McHugh, M. L. (2012). Interrater Reliability: The Kappa Statistic. *Biochemia Medica*, 22(3). <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/22/3/10.11613/BM.2012.031/fullArticle>
- Mengistu Sissay, T. M., Tibebu, M., Wasihun, T., & Tsegaye, A. (2021). Hematological reference intervals for adult population of Dire Dawa town, East Ethiopia. *PLoS ONE*, 16(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244314>

- Nah, E.-H., Kim, S., Cho, S., & Cho, H.-I. (2018). Complete blood count reference intervals and patterns of changes across pediatric, adult, and geriatric ages in Korea. *Annals Of Laboratory Medicine*, 38(6), 503-511. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.6.503>
- Ortiz-Prado, E., Portilla, D., Mosquera-Moscoso, J., Simbaña-Rivera, K., Duta, D., Ochoa, I., Burgos, G., Izquierdo-Condoy, J. S., Vásquez, E., Calvopiña, M., & Viscor, G. (2021). Hematological Parameters, Lipid Profile, and Cardiovascular Risk Analysis Among Genotype-Controlled Indigenous Kiwcha Men and Women Living at Low and High Altitudes. *Frontiers In Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.749006>
- Ozarda, Y. (2016). Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochemia Medica*, 26(1). <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/26/1/10.11613/BM.2016.001/fullArticle>
- Paredes Bermeo, F. L. (2021). *Influencia de la variabilidad biológica en los resultados de la citometría hemática* [Tesis de grado, Universidad Nacional de Chimborazo]. [http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/7933/1/7.-PROYECTO%20FINAL%20DE%20TITULACI%
c3%93N%20FERNANDA%20PAR EDES-PSC.pdf](http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/7933/1/7.-PROYECTO%20FINAL%20DE%20TITULACI%c3%93N%20FERNANDA%20PAR EDES-PSC.pdf)
- Pinto, J. M., Nogueira, L. S., & Rios, D. R. A. (2023). Hematological parameters: is there a difference between those released by the hematological analyzer and to the customer?. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 21, eAO0501. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2023AO0501
- Rivadeneira, E., Galán, R., & Zamora, I. (2020). *GUÍA DE LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA*. UNIVERSIDAD VERACRUZANA. Recuperado 7 de septiembre de 2025, de <https://www.uv.mx/qfb/files/2020/09/Guia-de-Hematologia-Laboratorio.pdf>
- Ruiz Argüelles, G. J. (2009). *Fundamentos de Hematología* (4.a ed.). Editorial Medica Panamericana. <https://oncouasd.wordpress.com/wp-content/uploads/2015/06/fundamentos-de-hematologa.pdf>
- Saénez Flor, K., Narváez, L., & Cruz, M. (2009). Vista de valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana, empleando analizador SYSMEX XE-2100. *Revista Digital UCE*. https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1051/1054
- Sáenz, K., Gonzalón, S., Narváez, L., Cruz, M., & Checa, C. (2012). Vista de valores de referencia hematológicos en población afroecuatoriana de Esmeraldas-Ecuador. *Revista Facultad Ciencias Médicas*, 37, 55-64.

https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1090/1090

- Siraj, N., Issac, J., Anwar, M., Mehari, Y., Russom, S., Kahsay, S., & Frezghi, H. (2018). Establishment of hematological reference intervals for healthy adults in Asmara. *BMC Research Notes*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3142-y>
- Solberg, H. (1987). Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *Clinica Chimica Acta*, 165(1), 111-118. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(87\)90224-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(87)90224-5)
- Torres Jiménez, A. P., & Torres Rincón, J. M. (2018). *Climaterio y menopausia*. SCIELO. Recuperado 14 de septiembre de 2025, de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000200051
- Torres, M. (2015). Interpretación clínica del hemograma. *Rev. Med. Clin. Condes*, 26(6), 713-725. <https://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/04/interpretacion-clinica-del-hemograma.pdf>
- Vélez Páez, J. L., Castro Bustamante, C., & Avellanas Chavala, M. L. (2025). Gasometría y altitud: Investigación de los rangos de normalidad en Quito, Ecuador (2.850 m sobre el nivel del mar). *Medicina Intensiva*, 49(6). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569125000038>
- Vintimilla, D. (2022). *Ventajas de los analizadores hematológicos de 5 partes*. ReactLab. <https://reactlab.com.ec/cientifico/ventajas-de-los-analizadores-hematologicos-de-5-partes/>
- World Health Organization. (2024). *Guideline on haemoglobin cut offs to define anaemia in individuals and populations*.
- Yassin, M. A., Soliman, A. T., Nashwan, A. J., Alamami, A. A., Abdulla, M. A. J., Hmissi, S. M., Aldapt, M. B., Chandra, P., Suliman, A. M., Ibrahim, E. A., Yassin, K. S., Allahverdi, N., & Mohamed, S. F. (2022). Hematological Indices Reference intervals for a healthy Arab population in Qatar: effect of age, gender, and geographic location. *Medicine*, 101(24). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029271>
- Yuan, Z., & Zhuang, J. (2024). Establishment and verification of reference intervals for blood cell analysis in extremely high altitude. *Frontiers In Physiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1383390>

Zhang, R., Yu, X., Shen, Y., Yang, C., Liu, F., Ye, S., Du, X., Ma, L., Cao, H., Wang, Z., & Li, C. (2019). Correlation between RBC changes and coagulation parameters in high altitude population. *Hematology*, 24(1), 325-330.
<https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1568658>

Anexos

Anexo 1 Carta de Interés Institucional

	Ministerio de Salud Pública
	Código: EIRSPI-F-07
CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL DATOS ANONIMIZADOS/SEUDANONIMIZADOS	Versión: 1 Rev: MAY-2022
	Página: Página 1 de 1

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente manifiesto que el proyecto titulado: *“Determinación de intervalos de referencia para 26 parámetros de un analizador hematológico automatizado en un hospital de segundo nivel de atención, Distrito Metropolitano de Quito, 2024.”*, es de interés institucional por los resultados que se podrán generar para el *Hospital General Enrique Garcés, Ministerio de Salud Pública, Coordinación Zonal 9*. La investigación establecerá intervalos de referencia para 26 parámetros hematológicos reportables, tomando en cuenta las características de la población atendida en un hospital de segundo nivel de atención en el DMQ, esto permitirá que los resultados obtenidos en el equipo hematológico sean una guía para el médico en el diagnóstico y terapia hacia pacientes que asisten con enfermedades emergentes o existentes.

Informo también que la participación del *Hospital General Enrique Garcés* es libre y voluntaria; y, que el Ministerio de Salud Pública – Planta Central cuenta con la capacidad de entregar los datos de manera anonimizada según lo establecido en la Ley Orgánica De Protección De Datos Personales. Además, los investigadores han manifestado que cuentan con los insumos necesarios para la ejecución del proyecto de Investigación. Por tanto, el *Hospital General Enrique Garcés* no contempla algún tipo de financiamiento para el desarrollo de este estudio.

Se aclara que este documento no constituye la autorización, ni la aprobación del proyecto, o del uso de insumos o recursos humanos de la institución. Además, se informa que una vez que la investigación sea aprobada por un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos autorizado por el Ministerio de Salud Pública, el Investigador principal podrá solicitar los datos de los sujetos de estudio o datos de salud anonimizados o seudoanonimizado, debiendo adjuntar el protocolo de investigación aprobado y la carta de aprobación emitida por el CEISH.

Quito, 28/04/2025



Dr. Edy Rolando Quizhpe Ordoñez
GERENTE DEL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS

Dirección: Av. Quitumbé Flea y Av. Amaru Flea. Código postal: 170146 / Quito Ecuador
Teléfono: 593-2-3814-400 - www.salud.gob.ec



Anexo 2 Aprobación CEISH-PUCE



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS
CEISH - PUCE

Señores:

Viviana Carolina Noboa Barba
Danny Jossue Hinostroza Achig
Estudiantes de la Carrera de Laboratorio Clínico
Facultad de Salud y Bienestar
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Quito, 08 de agosto de 2025
Oficio CEISH-522-2025



El Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, evaluó el proyecto: **DETERMINACIÓN DE INTERVALOS DE REFERENCIA PARA 26 PARÁMETROS DE UN ANALIZADOR HEMATOLÓGICO AUTOMATIZADO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN, DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, 2024**, código EO-049-2025, V2. Recibido con fecha: 08/07/2025; con un tiempo de ejecución de 04 meses.

Tipo de revisión: Pleno

Expedita

APRUEBA	El protocolo luego de cumplir con los criterios éticos, metodológicos y jurídicos para su desarrollo. El estudio se llevará a cabo conforme a los criterios establecidos. Cualquier modificación al estudio requerirá la evaluación previa y posterior autorización de este comité.
Igualmente, con el fin de dar seguimiento y de forma OBLIGATORIA, se solicita (AM 00005-2022, Art. 89):	
<ul style="list-style-type: none"> - Comunicar por escrito al CEISH-PUCE el acta de inicio de la investigación al término de máximo treinta (30) días calendario a partir del inicio de ejecución del estudio. (Art 97. Lit. a.) - Presentar el Informe final del proyecto. - Presentar el Informe parcial cada seis (6) meses cuando la investigación dure más de doce (12) meses. - El CEISH podrá solicitar informes adicionales en caso de considerarlo necesario. - Solicitar al CEISH la evaluación y aprobación de enmiendas o cambios al protocolo aprobado. - Solicitar la renovación de la aprobación del estudio 30 días hábiles antes de que se cumpla el periodo de aprobación de un (1) año. (en caso de que dure más de un año). - Informar por escrito, de forma inmediata cualquier situación o circunstancia no prevista, que se presente durante el desarrollo de la investigación. - Informar la publicación científica del estudio con el enlace de acceso directo o enviando el texto completo del artículo. 	
La vigencia de la aprobación del protocolo es de un (1) año calendario. (AM 00005-2022, Art. 89 Lit. a)	

Con nuestra consideración y estima,
En nombre del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos,

<p>Galo Sánchez del Hierro, PhD. Presidente Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos Pontificia Universidad Católica del Ecuador.</p>	 <p>GALO ANTONIO SÁNCHEZ DEL HIERRO Código de Verificación por Escaneo</p>
<p>José David Zambrano Gallegos, Mgtr. Secretario Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos Pontificia Universidad Católica del Ecuador.</p>	 <p>JOSE DAVID ZAMBRANO GALLEGOS Código de Verificación por Escaneo</p>

ReportType: Summary
ReportMonth: 2024-01

Control Lot No.: MB0124AH/MB0124AN/MB0124AL/MB1123AH/MB1123AN/MB1123AL/ME InstrumentSN: TW-34002928
Generated on: 2024-02-16

Table with columns: Para., Lot No., Mean, Data Volume, Group Mean, Group SD, ACCURACY (SDI -3 to 3), Conclusion, Inter-SD, External SD, Instru. Count, PRECISION (PI 0 to 3), Conclusion. Rows include MCH pg, MCHC g/L, RDWCV %, RDW-SD fL, and HCT %.

ReportType: Summary
ReportMonth: 2024-01

Control Lot No.: MB0124AH/MB0124AN/MB0124AL/MB1123AH/MB1123AN/MB1123AL/ME InstrumentSN: TW-34002928
Generated on: 2024-02-16

Table with columns: Para., Lot No., Mean, Data Volume, Group Mean, Group SD, ACCURACY (SDI -3 to 3), Conclusion, Inter-SD, External SD, Instru. Count, PRECISION (PI 0 to 3), Conclusion. Rows include NRBC#, 10%PL, NRBC%, Δ00WBC, PLT, 10%PL, MPV, fL, and PDW.

Report Type: Summary Control Lot No.: MB0124AH/MB0124AN/MB0124AL/MB1123AH/MB1123AN/MB1123AL/ME Instrument SN: TW-34002928
 Report Month: 2024-01 Generated on: 2024-02-16 0124A-3/ME0124A-2/ME0124A-1/ME1123A-3/ME1123A-2/ME1123A-1

Para.	Lot No.	Mean	Data Volume	Group Mean	Group SD	ACCURACY							Conclusion	Inter-SD	External SD	Instru. Count	PRECISION							
						SDI -3	-2	-1	0	1	2	3					PI	0	1	2	3	Conclusion		
PCT	MB0124AH	0.4875	23	0.4898	0.0185	-0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.1	+	+	+	+	+	+
%	MB0124AN	0.2617	11	0.2656	0.0119	-0.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.6	+	+	+	+	+	+
	MB0124AL	0.0747	11	0.0810	0.0082	-0.8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	+	+	+	+	+	+
	MB1123AH	0.4334	45	0.4326	0.0185	0.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.1	+	+	+	+	+	+
	MB1123AN	0.2451	43	0.2403	0.0119	0.4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5	+	+	+	+	+	+
	MB1123AL	0.0622	44	0.0593	0.0059	0.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.1	+	+	+	+	+	+
P-LCR	MB0124AH	41.18	23	40.28	1.78	0.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.0	+	+	+	+	+	+
%	MB0124AN	46.55	11	45.16	2.31	0.6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.4	+	+	+	+	+	+
	MB0124AL	55.95	11	55.32	2.50	0.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.47	+	+	+	+	+	+
	MB1123AH	28.95	45	27.64	1.78	0.7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.9	+	+	+	+	+	+
	MB1123AN	40.43	43	38.38	2.31	0.9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.1	+	+	+	+	+	+
	MB1123AL	34.30	44	31.39	2.50	1.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.70	+	+	+	+	+	+
P-LCC	MB0124AH	165.3	23	164.5	9.8	0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6.4	+	+	+	+	+	+
10% ⁹ L	MB0124AN	94.3	11	94.3	6.0	0.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.3	+	+	+	+	+	+
	MB0124AL	30.5	11	32.5	2.0	-1.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2.9	+	+	+	+	+	+
	MB1123AH	118.8	45	115.3	8.9	0.4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	5.8	+	+	+	+	+	+
	MB1123AN	80.8	43	77.1	6.0	0.6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6.4	+	+	+	+	+	+
	MB1123AL	19.2	44	17.1	2.0	1.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.1	+	+	+	+	+	+
IPF	ME0124A-3	4.45	11	4.56	0.60	-0.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.12	+	+	+	+	+	+
%	ME0124A-2	4.33	11	4.56	0.50	-0.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.11	+	+	+	+	+	+
	ME0124A-1	4.45	11	4.58	0.60	-0.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.11	+	+	+	+	+	+
	ME1123A-3	4.48	45	4.56	0.60	-0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.12	+	+	+	+	+	+
	ME1123A-2	4.42	45	4.53	0.50	-0.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.10	+	+	+	+	+	+
	ME1123A-1	4.40	51	4.53	0.60	-0.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.32	+	+	+	+	+	+
IMG#	MB0124AH	0.268	23	0.261	0.200	0.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.011	+	+	+	+	+	+
10% ⁹ L	MB0124AN	0.095	11	0.096	0.100	0.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.005	+	+	+	+	+	+
	MB0124AL	0.049	11	0.042	0.050	0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.003	+	+	+	+	+	+
	MB1123AH	0.270	45	0.252	0.200	0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.012	+	+	+	+	+	+
	MB1123AN	0.095	43	0.080	0.100	0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.005	+	+	+	+	+	+
	MB1123AL	0.047	44	0.042	0.050	0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.005	+	+	+	+	+	+

Report Type: Summary Control Lot No.: MB0124AH/MB0124AN/MB0124AL/MB1123AH/MB1123AN/MB1123AL/ME Instrument SN: TW-34002928
 Report Month: 2024-01 Generated on: 2024-02-16 0124A-3/ME0124A-2/ME0124A-1/ME1123A-3/ME1123A-2/ME1123A-1

Para.	Lot No.	Mean	Data Volume	Group Mean	Group SD	ACCURACY							Conclusion	Inter-SD	External SD	Instru. Count	PRECISION							
						SDI -3	-2	-1	0	1	2	3					PI	0	1	2	3	Conclusion		
IMG%	MB0124AH	1.25	23	1.23	1.00	0.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.05	+	+	+	+	+	+
%	MB0124AN	1.25	11	1.26	1.00	0.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.05	+	+	+	+	+	+
	MB0124AL	1.27	11	1.14	1.00	0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.05	+	+	+	+	+	+
	MB1123AH	1.25	45	1.18	1.00	0.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.05	+	+	+	+	+	+
	MB1123AN	1.24	43	1.05	1.00	0.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.05	+	+	+	+	+	+
	MB1123AL	1.24	44	1.09	1.00	0.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.05	+	+	+	+	+	+
RHE	ME0124A-3	21.95	11	25.85	1.30	-3.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.14	+	+	+	+	+	+
pg	ME0124A-2	23.33	11	27.49	1.30	-3.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.12	+	+	+	+	+	+
	ME0124A-1	22.99	11	27.12	1.30	-3.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.18	+	+	+	+	+	+
	ME1123A-3	21.38	45	24.83	1.30	-2.6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.16	+	+	+	+	+	+
	ME1123A-2	24.06	45	28.38	1.30	-3.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.12	+	+	+	+	+	+
	ME1123A-1	23.15	51	27.24	1.30	-3.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0.53	+	+	+	+	+	+

Group Analyse Data

Item	Lot No. - Level	SDI					PI			Lab				Group				Bias%			
		-3	-2	-1	0	1	2	3	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	Intra-SD	CV%	N				
WBC(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	0.184						0.860				20.78	0.345	1.66	39	20.70	0.452	0.401	2.18	319	0.40
WBC(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	-0.085						0.703				3.99	0.094	2.36	39	4.01	0.141	0.134	3.52	318	-0.30
WBC(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.233						1.046				7.57	0.193	2.56	41	7.52	0.208	0.185	2.76	328	0.64
Neu%(%)	MB1124AH-3	0.238						0.580				55.5	0.381	0.69	39	53.4	0.640	0.681	1.16	316	0.27
Neu%(%)	MB1124AL-1	0.462						0.737				55.5	0.821	1.54	39	53.0	1.038	1.130	1.96	315	0.88
Neu%(%)	MB1124AN-2	0.356						0.908				48.4	0.717	1.48	41	48.1	0.815	0.789	1.70	325	0.60
Neut(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	0.269						0.777				11.54	0.209	1.81	39	11.46	0.297	0.268	2.59	316	0.70
Neut(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	0.152						0.564				2.34	0.046	2.34	39	2.12	0.077	0.081	3.63	315	0.55
Neut(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.420						0.818				3.66	0.100	2.72	41	3.62	0.111	0.122	3.08	325	1.29
Mon%(%)	MB1124AH-3	-0.085						0.880				4.5	0.170	3.98	39	4.5	0.350	0.207	7.78	316	-0.88
Mon%(%)	MB1124AL-1	0.092						0.764				3.8	0.161	4.26	39	3.8	0.390	0.211	10.13	315	0.93
Mon%(%)	MB1124AN-2	0.014						0.797				5.0	0.167	3.35	41	5.0	0.480	0.230	0.62	325	0.14
Mon(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	-0.021						0.827				0.93	0.038	4.30	39	0.93	0.075	0.046	8.06	316	-0.17
Mon(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	0.040						0.810				0.15	0.009	3.52	39	0.15	0.034	0.031	9.09	315	0.37
Mon(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.092						0.742				0.38	0.015	3.95	41	0.37	0.037	0.020	9.88	325	0.91
Lym%(%)	MB1124AH-3	-0.305						0.563				31.9	0.389	1.22	39	32.1	0.593	0.692	1.85	316	-0.56
Lym%(%)	MB1124AL-1	-0.512						0.778				27.6	0.681	2.50	39	28.0	0.900	0.888	3.21	315	-1.64
Lym%(%)	MB1124AN-2	-0.430						0.811				36.5	0.707	1.94	41	36.9	0.880	0.777	2.41	325	-1.04
Lym(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	-0.048						0.703				6.63	0.124	1.87	39	6.64	0.185	0.176	2.79	316	-0.13
Lym(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	-0.411						0.716				1.30	0.038	3.43	39	1.12	0.052	0.053	4.62	315	-1.90

Item	Lot No. - Level	SDI					PI			Lab				Group				Bias%			
		-3	-2	-1	0	1	2	3	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	Intra-SD	CV%	N				
Lym(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	-0.113						0.787				2.76	0.078	2.82	41	2.77	0.092	0.098	3.32	325	-0.38
MG%(%)	MB1124AH-3	0.054						0.638				1.2	0.051	4.05	39	1.2	1.000	0.079	80.83	316	1.14
MG%(%)	MB1124AL-1	0.023						0.798				1.2	0.051	4.06	39	1.2	1.000	0.063	81.59	315	1.88
MG%(%)	MB1124AN-2	0.029						0.682				1.3	0.050	3.96	41	1.2	1.000	0.073	81.33	325	2.35
MG(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	0.021						0.692				0.26	0.013	5.11	39	0.26	0.200	0.144	78.24	316	1.61
MG(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	0.018						0.600				0.05	0.000	0.00	39	0.05	0.050	0.002	101.84	315	1.84
MG(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.022						0.712				0.09	0.005	5.33	41	0.09	0.100	0.007	107.92	325	2.38
Eos%(%)	MB1124AH-3	-0.035						0.617				6.7	0.227	3.29	39	6.7	0.380	0.368	5.86	316	-0.20
Eos%(%)	MB1124AL-1	-0.118						0.887				13.6	0.675	4.98	39	13.7	0.820	0.837	6.00	315	-0.71
Eos%(%)	MB1124AN-2	0.105						0.599				8.8	0.608	6.94	41	8.7	0.520	0.609	6.08	325	0.64
Eos(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	0.049						0.721				1.39	0.060	4.33	39	1.39	0.082	0.084	5.91	316	0.29
Eos(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	-0.116						0.905				0.54	0.035	6.51	39	0.55	0.038	0.038	6.95	315	-0.80
Eos(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.163						1.024				0.66	0.057	8.61	41	0.66	0.059	0.056	9.05	325	1.47
Bas%(%)	MB1124AH-3	0.137						0.976				1.4	0.071	5.04	39	1.3	0.500	0.072	37.47	316	5.12
Bas%(%)	MB1124AL-1	0.104						0.854				1.5	0.050	3.38	39	1.4	0.500	0.058	35.15	315	3.64
Bas%(%)	MB1124AN-2	0.060						0.600				1.4	0.000	0.00	41	1.4	0.500	0.032	36.50	325	2.23
Bas(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	0.159						1.029				0.29	0.017	5.76	39	0.28	0.100	0.016	36.28	316	5.78
Bas(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	0.113						0.735				0.06	0.003	4.56	39	0.06	0.020	0.004	35.11	315	3.98
Bas(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.069						0.839				0.11	0.005	4.65	41	0.10	0.050	0.006	48.72	325	3.38
RDW-SD(fL)	MB1124AH-3	0.263						0.981				51.8	0.598	1.16	39	51.5	1.334	0.610	2.59	316	0.68
RDW-SD(fL)	MB1124AL-1	0.038						0.547				52.9	0.738	1.40	39	52.9	1.483	0.780	2.80	315	0.11
RDW-SD(fL)	MB1124AN-2	0.178						1.203				51.3	0.715	1.39	41	51.0	1.408	0.594	2.76	325	0.49

Module Name: BC6200-2

Model: BC-6200

Serial No.: TW-34002928

Control: BC-6D/BC-RET

Item	Lot No. - Level	SDI					PI			Lab				Group				Bias%
		-3	-2	-1	0	1	2	3	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	intra-SD	CV%	N	
ROW-CV(%)	MB1124AH-3	0.006						0.996	13.9	0.141	1.03	39	13.9	0.148	0.142	1.07	315	0.01
ROW-CV(%)	MB1124AL-1	-0.262						1.050	17.0	0.233	1.37	39	17.1	0.222	0.222	1.80	315	-0.34
ROW-CV(%)	MB1124AM-2	0.035						1.187	14.7	0.194	1.25	41	14.7	0.222	0.155	1.51	325	0.05
RBC-O(10 ¹² /L)	ME1124A-1-1	0.407						0.489	5.52	0.090	1.63	38	5.59	0.178	0.181	3.18	79	-1.30
RBC-O(10 ¹² /L)	ME1124A-2-2	-0.230						0.446	4.57	0.062	1.35	38	4.60	0.141	0.138	3.06	79	-0.71
RBC-O(10 ¹² /L)	ME1124A-3-3	0.317						0.424	2.26	0.030	1.31	38	2.28	0.074	0.070	3.25	78	-1.83
RBC(10 ¹² /L)	MB1124AH-3	-0.445						0.987	5.06	0.060	1.18	39	5.09	0.074	0.060	1.46	315	-0.65
RBC(10 ¹² /L)	MB1124AL-1	-0.664						0.763	7.29	0.032	1.39	39	7.31	0.037	0.120	1.60	318	-1.06
RBC(10 ¹² /L)	MB1124AM-2	0.663						1.022	4.17	0.050	1.19	41	4.21	0.059	0.049	1.41	325	0.33
MCV(fL)	MB1124AH-3	0.293						1.377	100.6	1.176	1.17	39	100.2	1.320	0.854	1.33	315	0.39
MCV(fL)	MB1124AL-1	0.042						1.232	85.1	1.165	1.37	39	85.1	1.400	0.946	1.03	318	0.07
MCV(fL)	MB1124AM-2	0.315						1.493	94.3	1.083	1.15	41	94.1	1.300	0.773	1.38	325	0.23
MCH(pg)	MB1124AH-3	0.543						1.041	310	1.751	1.21	39	307	5.708	3.604	1.86	315	1.01
MCH(pg)	MB1124AL-1	0.968						0.997	302	4.896	1.62	39	296	6.523	4.912	2.21	318	2.14
MCH(pg)	MB1124AM-2	0.799						1.336	310	4.751	1.53	41	306	5.708	3.557	1.87	328	1.49
MCH(pg)	MB1124AH-3	0.903						1.262	31.2	0.366	1.17	39	30.7	0.489	0.290	1.59	315	1.44
MCH(pg)	MB1124AL-1	1.253						1.051	25.7	0.345	1.34	39	25.1	0.408	0.328	1.62	318	2.03
MCH(pg)	MB1124AM-2	1.251						1.269	29.3	0.254	1.21	41	28.7	0.408	0.278	1.42	328	1.76
HGB(g/L)	MB1124AH-3	0.556						0.995	158	1.255	0.82	39	156	2.200	1.302	1.41	315	0.76
HGB(g/L)	MB1124AL-1	0.682						0.892	59	0.583	0.99	39	58	0.500	0.654	1.53	318	1.07
HGB(g/L)	MB1124AM-2	0.648						1.024	122	1.024	0.84	41	121	1.483	0.999	1.23	328	0.79
HCT(%)	MB1124AH-3	-0.114						1.066	50.9	0.824	1.62	39	51.0	1.010	0.773	1.98	315	-0.23

Module Name: BC6200-2

Model: BC-6200

Serial No.: TW-34002928

Control: BC-6D/BC-RET

Item	Lot No. - Level	SDI					PI			Lab				Group				Bias%
		-3	-2	-1	0	1	2	3	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	intra-SD	CV%	N	
HCT(%)	MB1124AL-1	-0.419						1.000	19.5	0.401	2.06	39	19.7	0.489	0.378	2.40	318	-1.04
HCT(%)	MB1124AM-2	-0.344						1.213	29.3	0.708	1.80	41	29.6	0.835	0.584	2.06	328	-0.71
PLT(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	-1.164						1.259	378	12.832	3.40	39	383	13.343	10.194	3.39	315	3.55
PLT(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	-0.387						0.837	55	4.205	7.61	39	57	3.706	5.025	6.54	318	-2.53
PLT(10 ⁹ /L)	MB1124AM-2	0.810						1.053	198	7.132	3.60	41	205	8.154	6.770	3.98	328	3.25
P-LCR(%)	MB1124AH-3	0.314						1.073	36.2	1.125	3.11	39	35.6	2.046	1.048	5.75	315	1.80
P-LCR(%)	MB1124AL-1	0.542						1.081	42.0	3.489	8.31	39	39.7	2.500	3.228	6.30	314	5.94
P-LCR(%)	MB1124AM-2	0.503						1.044	29.1	1.500	5.15	41	28.0	2.135	1.436	7.62	324	3.83
P-LCC(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	-0.326						0.971	137	5.375	1.93	39	140	9.785	5.538	6.91	315	-2.28
P-LCC(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	0.393						1.072	23	3.197	13.72	39	23	2.080	2.981	8.88	314	3.49
P-LCC(10 ⁹ /L)	MB1124AM-2	0.646						0.889	58	3.388	5.88	41	57	5.337	3.812	9.30	324	0.43
PDW	MB1124AH-3	0.734						1.010	16.7	0.112	0.67	39	16.8	0.148	0.121	0.89	316	0.85
PDW	MB1124AL-1	0.285						1.289	16.6	0.429	2.58	39	16.5	0.371	0.333	2.24	315	0.64
PDW	MB1124AM-2	0.699						1.317	16.7	0.207	1.24	41	16.6	0.148	0.157	0.89	325	0.82
PCT(%)	MB1124AH-3	-0.737						1.027	0.428	0.013	1.14	39	0.442	0.019	0.013	4.20	316	-3.09
PCT(%)	MB1124AL-1	0.063						1.005	0.068	0.007	10.96	39	0.068	0.007	0.007	9.87	315	0.62
PCT(%)	MB1124AM-2	-0.376						0.904	0.210	0.008	3.91	41	0.214	0.010	0.009	4.86	325	-1.83
MPV(fL)	MB1124AH-3	0.456						0.894	11.3	0.132	1.17	39	11.2	0.222	0.148	1.96	316	0.90
MPV(fL)	MB1124AL-1	0.610						1.088	12.3	0.592	4.82	39	11.9	0.667	0.539	5.63	315	3.43
MPV(fL)	MB1124AM-2	0.522						0.918	10.6	0.188	1.78	41	10.4	0.297	0.205	2.85	325	1.49
IPF(%)	ME1124A-1-1	-0.280						0.689	4.3	0.106	2.43	38	4.3	0.660	0.153	13.30	126	-3.73
IPF(%)	ME1124A-2-2	-0.268						0.931	4.4	0.138	3.11	38	4.6	0.580	0.148	10.95	127	-2.94

Item	Lot No. - Level	SDI					PI				Lab				Group				Bias%					
		-3	-2	-1	0	1	2	3	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	Intra-SD	CV%	N							
PF%	ME1124A-3-3	-0.236							0.813						4.4	0.118	2.69	38	4.5	0.600	0.185	13.24	126	-3.12
RHE(pp)	ME1124A-1-1	-3.221							0.640						21.1	0.184	0.87	36	24.3	0.979	0.287	4.02	126	-12.99
RHE(pp)	ME1124A-2-2	-3.168							0.641						20.6	0.134	0.65	38	23.4	0.890	0.210	3.80	127	-12.04
RHE(pp)	ME1124A-3-3	-3.097							0.592						18.5	0.134	0.73	38	20.7	0.742	0.227	3.44	128	-10.85
RET%	ME1124A-1-1	-0.807							0.912						1.04	0.061	5.92	38	1.00	0.074	0.067	6.85	126	-4.16
RET%	ME1124A-2-2	0.103							0.899						4.21	0.084	1.99	38	4.20	0.104	0.093	2.47	127	0.26
RET%	ME1124A-3-3	-0.067							0.766						7.98	0.130	1.63	38	8.00	0.185	0.170	2.31	126	-0.16
RETA(10 ¹² /L)	ME1124A-1-1	-0.622							0.892						0.0597	0.003	5.70	38	0.0625	0.005	0.004	7.24	126	-4.50
RETA(10 ¹² /L)	ME1124A-2-2	-0.079							0.786						0.1992	0.004	2.13	38	0.1897	0.006	0.005	2.93	127	-0.23
RETA(10 ¹² /L)	ME1124A-3-3	-0.453							0.659						0.1937	0.004	1.88	38	0.1960	0.005	0.006	2.53	126	-1.15
MFR%	ME1124A-1-1	-0.063							0.904						12.8	1.050	8.22	38	12.9	1.542	1.101	11.88	126	-0.76
MFR%	ME1124A-2-2	-0.565							0.674						8.6	0.412	4.79	38	9.0	0.771	0.611	6.53	127	-4.82
MFR%	ME1124A-3-3	-0.383							0.856						5.2	0.365	10.80	38	5.7	1.156	0.660	20.39	126	-7.80
LFR%	ME1124A-1-1	0.081							0.930						86.2	1.045	1.21	38	86.1	1.446	1.123	1.68	126	0.34
LFR%	ME1124A-2-2	0.438							0.682						89.4	0.383	0.44	38	89.1	0.771	0.577	0.87	127	0.38
LFR%	ME1124A-3-3	0.424							0.863						91.8	0.471	0.51	38	91.4	0.867	0.546	0.85	126	0.40
RF%	ME1124A-1-1	-0.081							0.930						13.8	1.045	7.56	38	13.9	1.446	1.123	10.57	126	-0.84
RF%	ME1124A-2-2	-0.519							0.682						10.6	0.353	3.71	38	11.0	0.771	0.577	7.00	127	-3.63
RF%	ME1124A-3-3	-0.424							0.863						8.2	0.471	5.71	38	8.6	0.867	0.546	10.07	126	-4.27
HFR%	ME1124A-1-1	-0.047							0.782						1.1	0.208	15.79	38	1.1	0.400	0.267	37.24	126	-1.76
HFR%	ME1124A-2-2	0.108							1.082						2.0	0.256	10.25	38	2.0	0.400	0.190	20.36	127	2.19
HFR%	ME1124A-3-3	0.187							0.796						3.0	0.179	5.95	38	2.9	0.400	0.225	13.60	126	2.55

Item	Lot No. - Level	SDI					PI				Lab				Group				Bias%					
		-3	-2	-1	0	1	2	3	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	Intra-SD	CV%	N							
NRBC%(100WBC)	MB1124AH-3	-0.067							0.700						1.92	0.122	6.35	39	1.93	0.187	0.174	9.09	316	-0.45
NRBC%(100WBC)	MB1124AL-1	-0.026							0.910						7.02	0.493	7.03	39	7.03	0.640	0.543	9.11	315	-0.24
NRBC%(100WBC)	MB1124AN-2	-0.015							0.894						4.12	0.349	8.47	41	4.13	0.383	0.190	9.27	325	-0.14
NRBC(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	-0.004							0.702						0.398	0.025	6.25	39	0.398	0.040	0.030	10.05	316	0.04
NRBC(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	-0.047							0.891						0.280	0.021	7.42	39	0.282	0.028	0.023	10.11	315	-0.47
NRBC(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.066							0.958						0.312	0.028	8.87	41	0.310	0.020	0.028	9.47	325	0.62

Item	Lot No. - Level	SDI					PI				Lab				Group				Bias%					
		-3	-2	-1	0	1	2	3	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	Intra-SD	CV%	N							
WBC(10 ⁹ /L)	MB1124AH-3	0.184							0.860						20.78	0.345	1.66	39	20.70	0.452	0.401	2.18	319	0.40
WBC(10 ⁹ /L)	MB1124AL-1	-0.085							0.703						3.99	0.094	2.36	39	4.01	0.141	0.134	3.52	318	-0.30
WBC(10 ⁹ /L)	MB1124AN-2	0.233							1.046						7.57	0.183	2.56	41	7.52	0.208	0.185	2.76	328	0.64

SDI(SD Index): This index evaluates trueness of laboratory modules representing the variations between lab mean values and group mean values.

$(\text{Lab Mean} - \text{Group Mean}) / \text{Group SD}$

|SDI| < 1 Excellent
 1 < |SDI| < 2 Good
 2 < |SDI| < 3 To be Monitored
 3 < |SDI| To be Improved

Lab Module Data

Lab Mean: Mean value of all daily data
 Lab SD: SD of all daily data
 Lab CV%: CVs of all daily data
 $(\text{Lab SD} / \text{Lab Mean}) \times 100$
 Lab N: Number of Data

Bias%

$\text{Lab Bias\%} = ((\text{Lab Mean} - \text{Group Mean}) / \text{Group Mean}) \times 100$

PI(Precision Index): This index evaluates precision of laboratory modules representing the variations between lab data SDs and group mean SDs.

$\text{PI} = \text{Lab SD} / \text{Intra-SD}$

PI < 1 Excellent
 1 < PI < 2 Good
 2 < PI < 3 To be Monitored
 3 < PI To be Improved

Calculate Group Data

Group Mean: Group mean values of all modules
 Group SD(Total-SD): SDs of monthly data for all modules in the group
 Intra-SD: Mean values of SDs for all modules in the group
 Group CV%: CV
 $(\text{Group SD} / \text{Group Mean}) \times 100$
 Group N: Total number of modules in the group

Anexo 4 Mantenimiento preventivo y desempeño del analizador hematológico



Ministerio de Salud Pública
Coordinación Zonal 9 – Salud
Hospital General Enrique Garcés

Quito, 30 de octubre de 2025

CERTIFICADO DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO

Analizador Hematológico Automatizado Mindray BC-6200

Año de Evaluación: 2024

Por medio del presente, se certifica que el analizador hematológico automatizado Mindray BC-6200, ha cumplido rigurosamente con el programa de mantenimiento preventivo establecido para el año 2024. Dichos mantenimientos se realizaron con una frecuencia establecida en el cronograma de mantenimientos, conforme a las recomendaciones del fabricante y los protocolos internos del laboratorio.

Cada intervención técnica incluyó:

- Verificación integral de los sistemas operativos.
- Limpieza y desinfección de componentes internos y externos.
- Calibración.
- Ejecución de controles de calidad.
- Revisión y reemplazo de consumibles según la necesidad.

Durante el período evaluado, el equipo demostró un desempeño óptimo, sin registrar fallas técnicas ni interrupciones en el procesamiento de muestras. La precisión y confiabilidad de los resultados analíticos se mantuvieron dentro de los estándares exigidos por el laboratorio.

Por lo tanto, el equipo Mindray BC-6200 se encontró en condiciones operativas adecuadas, cumpliendo con los criterios de mantenimiento preventivo y desempeño establecidos por la institución.

Atentamente,



Lic. Alejandro Zapata
Administrador de contrato de Hematología y Coagulación
Hospital Enrique Garcés

Dirección: Av. Chilibulo S/N y Enrique Garcés
Código postal: 170608 / Quito-Ecuador
Teléfono: +593-2-2660-252
www.heg.gob.ec



Anexo 5 Base de datos del año 2024 – Primera versión

Disponible en:

https://puceeduec-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/djhinostroza_puce_edu_ec/EfjlaIVr3UVVAi48uLuQ4AL8BIQYvAaIohgCjUQTOq4Q7JA?e=PIKEeS

Anexo 6 Base de datos del año 2024 – Primer filtro

Disponible en:

https://puceeduec-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/djhinostroza_puce_edu_ec/ESOCsOMkseROo9ybO-zNGK0BZZem5XV7peYUe9IKlwGuOQ?e=344YKm

Anexo 7 Base de datos – Segundo filtro (método de Grubbs)

Disponible en:

https://puceeduec-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/djhinostroza_puce_edu_ec/ETzZ5QcsZ_pLoMMtccNACYwBvIgcq_NT20PTps9AqIF4VA?e=Uyg2Sq

Anexo 8 Base de datos – Segundo filtro (método de Tukey)

Disponible en:

https://puceeduec-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/djhinostroza_puce_edu_ec/EZME_TrtnLVPhDAfxoBItxoBIIHw0NEk226atP62PkDs_w?e=Sz5Rm1

Anexo 9 Clasificación de valores dentro y fuera de los límites establecidos

Disponible en:

https://puceeduec-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/djhinostroza_puce_edu_ec/EcSkqKf870FFnyiWrmqv8fMBL-uyL6oB6AUd1AtbotmMcw?e=I4jQPm

Anexo 10 *Tablas de contingencia: valores dentro y fuera de los límites*

Disponible en:

https://puceeduec-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/djhinostroza_puce_edu_ec/EXinWek5oi1Ai1Q5XY_jaJEB4ke3LmI0kRVNYi_sCPBIeA?e=N6wKjN

Anexo 11 *Proceso de verificación según los lineamientos del CLSI*

Disponible en:

https://puceeduec-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/djhinostroza_puce_edu_ec/EcPonefPJPJIsbCYZJ9-cKEBhxHJA_etv7VtiArTUKLMsQ?e=tc9lKh