

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**“Verificación de intervalos de referencia en parámetros
hematológicos en población adulta mestiza, en un laboratorio
privado de la ciudad de Quito, 2016”**

**María Isabel Castillo Dávila
Karen Estefanía Montenegro Pantoja**

Directora: Mtr. Sandra Andrade H.

QUITO, 2017

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, MARÍA ISABEL CASTILLO DÁVILA, C.I 1726728015; autora del trabajo de graduación intitulado: “VERIFICACIÓN DE INTERVALOS DE REFERENCIA EN PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN POBLACIÓN ADULTA MESTIZA, EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LA CIUDAD DE QUITO, 2016”, previa a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Isabel Castillo

1726728015

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, KAREN ESTEFANIA MONTENEGRO PANTOJA, C.I. 1722364393; autora del trabajo de graduación intitulado: “VERIFICACIÓN DE INTERVALOS DE REFERENCIA EN PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN POBLACIÓN ADULTA MESTIZA, EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LA CIUDAD DE QUITO, 2016” previa a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Karen Montenegro', enclosed within a blue oval scribble.

Karen Montenegro

CI. 1722364393

DEDICATORIA

Esta disertación está dedicada a mis padres, Norma y Edwin, por ser el mejor ejemplo de esfuerzo, trabajo y amor infinito, gracias por todo el sacrificio que han hecho para que culmine esta etapa académica.

A mis hermanos, Jannie y David, quienes son la mejor compañía y apoyo incondicional en todo momento, y jamás han dejado de creer en mí. Los amo infinitamente.

A mi abuelita, Ulvia Sandoya, por ser la mayor inspiración en mi vida, y el ángel que siempre ha guiado mi camino.

Isabel Castillo

A Dios principalmente porque siento en lo más profundo de mi corazón que gracias a Él he obtenido las fuerzas necesarias para afrontar todos los obstáculos de la vida estudiantil.

A mi amada madre quien ha sido todo para mí, ya que ha depositado en mí valores valiosos y quien me apoyado para que cumpla todas mis metas.

A mi padre quien con su dedicación y amor ha cuidado de nuestra familia día a día.

A mis hermanos ya que a través de estos años me han apoyado y aconsejado en todas las decisiones de mi vida.

Karen Montenegro

AGRADECIMIENTO

Dios, por acompañarnos en cada una de las etapas de nuestra vida estudiantil, ser la fortaleza en momentos difíciles y triunfos.

A nuestros padres, por ser el pilar fundamental de inspiración y ejemplo a seguir tanto en la vida cotidiana como en la estudiantil, sin su apoyo nada de esto sería posible.

A nuestros maestros, quienes a través de estos años han sabido inculcarnos con paciencia el amor a esta linda profesión.

Un agradecimiento especial a nuestra directora de tesis y amiga Sandra Andrade, por la paciencia y horas de trabajo dedicadas para la culminación de esta disertación.

A la licenciada Martha Gavéla, directora del Banco de Sangre del Hospital Carlos Andrade Marín, quien nos abrió las puertas de esta institución para la realización de este proyecto.

A los doctores: Camilo Zurita, Jeannete Zurita y Santiago Cárdenas; a las ingenieras Ana María Rodríguez y Diana Gonzalez, quienes desinteresadamente nos brindaron su apoyo y ayuda.

Un sincero agradecimiento, a todas las personas que colaboraron en la realización de esta disertación.

RESUMEN

Verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en población adulta mestiza, en un laboratorio privado de la ciudad de Quito, 2016

Introducción: La biometría hemática, constituye uno de los análisis de laboratorio más solicitado en la práctica clínica, su correcta interpretación requiere de intervalos de referencia que permitan orientar decisiones clínicas en base a las características específicas de la población a la que atiende el laboratorio. La mayoría de los laboratorios clínicos utilizan en sus reportes intervalos de referencia de poblaciones distintas a las que acuden al laboratorio, posiblemente porque la determinación de intervalos propios demanda tiempo, recurso material y humano. CLSI en su guía EP28-A3C, recomienda procesos alternos para la obtención de valores referenciales clínicamente útiles, como son la transferencia y verificación.

El objetivo de la investigación fue estudiar la verificación y transferencia de intervalos de referencia de la biometría hemática del propio laboratorio clínico privado de la ciudad de Quito para el primer caso y de un laboratorio de referencia a nivel nacional y los reportados en literatura académica para el segundo caso.

Materiales y métodos: El presente estudio es de tipo descriptivo transversal y se siguieron las pautas de la guía CLSI EP28-A3C. La muestra estuvo conformada por 40 individuos “aparentemente sanos” (20 hombres, 20 mujeres) donantes del Banco de Sangre HCAM-Quito, entre 18 a 64 años. Se tomó una muestra sanguínea y se analizó en el laboratorio clínico privado en un contador hematológico automatizado Sysmex Xt-2000i. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Shapiro Wilks (normalidad), Dixon Reed (valores atípicos) y la prueba t’Student (comparación de medias), para un α de 0,05.

Resultados: Al realizar la comprobación de los criterios de partición, los intervalos de referencia para los distintos parámetros no difieren por la edad estudiada pero si por el sexo. En la verificación de los 22 parámetros de la biometría hemática, 3 parámetros para mujeres y 4 para hombres no cumplieron con lo establecido; para la transferencia de intervalos: 4 parámetros en el caso del laboratorio de referencia (2 hombres y 2 mujeres) y 5 parámetros para la comparación con los reportados en la literatura (4 hombres y 1 mujer) no cumplen con lo establecido. Los resultados no satisfactorios fueron de parámetros distintos en cada caso y en algunos por género.

Conclusiones y recomendaciones: La verificación de los intervalos de referencia reportados por el propio laboratorio no fue satisfactoria, puesto que arrojó más del 15% de valores fuera del rango establecido. La transferencia de los intervalos de referencia del laboratorio de referencia nacional y de un estudio realizado en Chile tampoco es posible porque algunos de los parámetros no cumple la regla y las directrices contempladas en la guía CLSI EP28-A3C, situación que amerita que el laboratorio clínico privado determine sus propios valores de referencia según la población a la que atiende.

PALABRAS CLAVES: intervalos de referencia, biometría hemática, verificación, CLSI, control de calidad.

ABSTRACT

Verification of reference intervals in hematological parameters in mestizo adult population, in a private laboratory in the city of Quito, 2016

Introduction: Complete Blood Count (CBC) is one of the most requested laboratory analyzes in clinical practice. Its correct interpretation requires reference ranges to guide clinical decisions based on the specific characteristics of the population served by the laboratory. Clinical laboratories usually take reference intervals from populations other than the ones that they come to, because the process for determining their own intervals demands investment, time, and human resource. EP28 A3 for CLSI recommends alternate processes to obtain clinically useful reference values such as transfer and verification.

The objective of the study was to analyze the verification and transference of reference intervals of CBC of the private clinical laboratory located in the city of Quito for the first case and of a reference laboratory at national level and those reported in academic literature for the second case.

Materials and Methods: This is a descriptive transversal study, in which a sample of 40 "apparently healthy" individuals (20 males, 20 females) were selected from the HCAM-Quito Blood Bank, aged 18-64 years, who were taken a blood sample that was sent to the private clinical laboratory for being analyzed in the blood counter Sysmex Xt-2000i. Statistical tests were used Shapiro Wilks (normality), Dixon Reed (outliers) and t'student test were used for data analysis.

Results: the reference intervals for the different parameters do not differ by age but by sex they do. In the verification of the 22 parameters of the CBC, 3 parameters for women and 4 for men did not comply with the established; for the transfer of intervals, 4 for the case of the reference laboratory (2 for men y 2 for women) y 5 for those reported in the literature (4 for men and 1 for women) did not comply with the established. The unsatisfactory results were of different parameters in each case and in some by gender.

Conclusions and recommendations: Verification of the reference intervals reported by the laboratory was not satisfactory, it showed more than 15% of values outside the established range. Additionally, verification was performed with intervals proposed by a national reference laboratory and a study carried out in Chile, obtaining an unsatisfactory result. It can be concluded in general that both verification and transfer of reference values are not methods of obtaining viable reference intervals because in the present investigation more than 55% of data are found in each case of a range established acceptable for verification, a situation that requires the private clinic to determine its own reference values according to its population it serves.

KEY WORDS: reference intervals, CBC, verification, CLSI, quality control.

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	i
DEDICATORIA.....	iii
AGRAhDECIMIENTO	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
TABLA DE CONTENIDO	vii
LISTA DE TABLAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ANEXOS	xi
LISTA DE SIGLAS	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I	4
1.1 Justificación.....	4
1.2 Planteamiento del problema	5
1.3 Objetivos.....	6
1.3.1 Objetivo general.....	6
1.3.2 Objetivos específicos	7
CAPÍTULO II.....	9
MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL.....	9
2.1 Antecedentes.....	9
2.2 Valores de referencia en el laboratorio clínico.....	10
2.2.1 Importancia de la determinación de valores de referencia.....	12
2.2.2 Normativas internacionales relacionadas a la determinación de valores de referencia	13
2.2.3 Métodos y procedimientos para obtener valores de referencia.....	16
2.2.4 Selección de individuos de referencia.....	20
2.2.5 Condiciones analíticas y preanalíticas	21
2.2.6 Control de calidad	22
2.2.7 Estadística y análisis de valores de referencia	23
2.2.8 Biometría Hemática	24
2.2.9 Métodos para biometría hemática en el laboratorio clínico.....	28
2.3 Marco Conceptual	33
CAPÍTULO III.....	34
MARCO METODOLÓGICO	34
3.1 Tipo de estudio	34
3.2 Población	34
3.3 Muestra y tamaño de la muestra.....	34
3.3.1 Criterios de inclusión	35
3.3.2 Criterios de exclusión	35
3.3.3 Criterios de partición.....	36

3.3.4	Procedimientos para recolección de datos	36
3.3.5	Procedimiento para toma de muestra sanguínea	37
3.4	Procedimientos de laboratorio – biometría hemática	39
3.4.1	Materiales, reactivos y equipos	39
3.4.2	Rechazo de muestras	40
3.4.3	Procedimiento para realización de biometría hemática	41
3.5	Control de calidad interno y externo para biometría hemática	41
3.6	Codificación de variables y base de datos	42
3.7	Análisis estadístico	42
CAPÍTULO IV		45
RESULTADOS		45
4.1	Estadística descriptiva	45
4.1.1	Estadística descriptiva de resultados de biometría hemática en hombres	45
4.1.2	Estadística descriptiva de resultados de biometría hemática en mujeres	47
4.2	Detección de valores atípicos	48
4.2.1	Valores atípicos en los resultados de biometría hemática en el grupo de hombres	49
4.2.2	Tratamiento de valores atípicos en el grupo de hombres	50
4.3	Criterios de partición de la muestra	51
4.3.1	Sexo	51
4.3.2	Edad	52
4.4	Transferencia y verificación de intervalos de referencia	55
4.4.1	Criterios de aceptación	55
4.4.2	Verificación del intervalo de referencia con el laboratorio clínico privado	56
4.4.3	Verificación del intervalo de referencia propuestos por el Laboratorio de Referencia Nacional	58
4.4.4	Verificación con intervalos de referencia de estudio publicado	61
DISCUSIÓN		64
CONCLUSIONES		70
RECOMENDACIONES		73
BIBLIOGRAFÍA		74
ANEXOS		78

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Posibles factores de partición.....	21
Tabla 2 Tipo de Hemogramas.....	25
Tabla 3 Alteraciones hematológicas detectadas en la biometría hemática.....	27
Tabla 4 Estadística descriptiva de parámetros de la biometría hemática en hombres.....	46
Tabla 5 Estadística descriptiva de parámetros de la biometría hemática post limpieza en 20 hombres.....	47
Tabla 6 Estadística descriptiva de parámetros de la biometría hemática en mujeres.....	48
Tabla 7 Valores atípicos de la biometría hemática en hombres.....	49
Tabla 8 Reemplazo de valores atípicos en hombres.....	50
Tabla 9 Comparación de medias de contajes celulares e índices eritrocitarios de la biometría hemática.....	51
Tabla 10 Comparación de medias de fórmula leucocitaria por sexo.....	52
Tabla 11 Comparación de medias entre grupos de edad-contaje celular.....	53
Tabla 12 Comparación de medias entre grupos de edad-índices eritrocitarios.....	54
Tabla 13 Comparación de medias entre grupos de edad- fórmula leucocitaria.....	54
Tabla 14 Interpretación de resultados para verificación de intervalos de referencia.....	55
Tabla 15 Verificación de intervalos de referencia para hombres con los utilizados por el laboratorio clínico privado.....	56
Tabla 16 Verificación de intervalos de referencia para mujeres con los utilizados por el laboratorio clínico privado.....	57
Tabla 17 Verificación de intervalos de referencia para hombres con los IR del Laboratorio Nacional de Referencia.....	59
Tabla 18 Verificación de intervalos de referencia para mujeres con los IR del Laboratorio Nacional de Referencia.....	60
Tabla 19 Verificación de intervalos de referencia para hombres con datos de un estudio publicado.....	61
Tabla 20 Verificación de intervalos de referencia para mujeres con datos de un estudio publicado.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Impedancia eléctrica.....	29
Figura 2 Principio general citometría de flujo.....	32
Figura 3 Flujograma.....	44

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Estudios realizados sobre valores de referencia en el país.....	78
Anexo 2 Consentimiento informado.....	80
Anexo 3 Carta de autorización para el procesamiento de muestras.....	81
Anexo 4 Carta de autorización para la recolección de muestras.....	82
Anexo 5 Encuesta del donante del Banco de sangre del HCAM.....	83
Anexo 6 Encuesta específica del estudio.....	85
Anexo 7 Hoja de calificación del donante.....	86
Anexo 8 Control de calidad interno del equipo Sysmex XT-2000i.....	87
Anexo 9 Control de calidad externo del equipo Sysmex XT-2000i.....	89
Anexo 10 Verificación precisión de la biometría hemática.....	90
Anexo 11 Gráficos de normalidad para basófilos y eosinófilos.....	91
Anexo 12 Diferencias por género de los distintos parámetros analizados en la biometría hemática en tres estudios internacionales.....	92
Anexo 13 Valores de referencia hematológicos reportados por literatura internacional.....	93

LISTA DE SIGLAS

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria

ADN: Ácido desoxirribonucleico

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

EFLM: Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio

Hb: Hemoglobina

HCAM: Hospital “Carlos Andrade Marín”

HCM: Hemoglobina Corpuscular Media

HCT: Hematocrito

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

INEN: Servicio Ecuatoriano de Normalización

IR: Intervalo de Referencia

ISO: International Organization for Standardization

Msnm: metros sobre el nivel del mar

NTE: Norma Técnica Ecuatoriana

OMS: Organización Mundial de la Salud

PLT: Recuento plaquetario

VCM: Volumen Corpuscular Medio

RBC: Conteo de glóbulos rojos

SAE: Servicio de Acreditación Ecuatoriano

SEQC: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

VPM: Volumen Plaquetario Medio

WBC: Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells)

INTRODUCCIÓN

En el laboratorio clínico es imprescindible la búsqueda y la consecución de requisitos de la calidad que garanticen que los procesos llevados a cabo en el laboratorio cumplen con las normas establecidas por entidades nacionales e internacionales relacionadas. Actualmente la norma NTE INEN ISO: 15189:2012 solicita a quienes deciden acreditarse de manera voluntaria documentar aspectos importantes del análisis como: propósito, principio del procedimiento, especificaciones del desempeño analítico, calibración, verificación del método analítico, intervalos de referencia entre otros.

Los métodos analíticos permiten obtener una serie de resultados clínicos, mediante los cuales se evalúa el estado de salud o condición del paciente. El aumento, disminución o desviación de un analito o parámetro medido en laboratorio demostraría signos de enfermedad o cambios bioquímicos en los estadios clínicos del individuo. Por consiguiente el laboratorio debe definir con claridad los intervalos de referencia que permitan evaluar estas alteraciones en función a la población que este atiende.

La obtención de intervalos de referencia responde a tres situaciones en la práctica del laboratorio que han sido reconocidos por los organismos que regulan o proponen guías para la gestión de calidad en el laboratorio clínico. Así se han establecido tres procedimientos: la verificación, la transferibilidad y la determinación de los intervalos de referencia.

En Ecuador, lo habitual es utilizar los “valores de referencia” que constan en los instructivos que acompañan a los productos de diagnóstico in vitro (IVD, del inglés *In Vitro Diagnostic*), práctica que no es recomendable debido a que los valores indicados en los insertos provienen de estudios en poblaciones americanas, europeas o asiáticas que no

corresponden con las características de la población ecuatoriana. Algunos estudios revelan que uno de los factores más importantes a tomar en cuenta al elaborar intervalos de referencia es la elección de la población de referencia, pues está comprobado que diferencias genéticas, estilo de vida y medioambiente repercuten en los valores considerados de referencia.

Si bien es cierto que la determinación de los intervalos de referencia propios es lo más aconsejable para un laboratorio, en nuestro país son pocos los laboratorios clínicos que cuentan con intervalos de referencia propios, los acreditados o en camino de acreditación, posiblemente por algunas razones como son:

- la dificultad de encontrar individuos para este tipo de estudio, el individuo aparentemente sano acude poco al laboratorio clínico o el volumen de trabajo es bajo,
- el tiempo que tarde en conseguir y completar el mínimo de 120 individuos por criterio de partición y que cumple con los criterios de inclusión,
- razones de presupuesto porque la obtención de valores o intervalos de referencia demanda que los equipos estén calibrados, el laboratorio cuente con control de calidad interno y externo y procedimientos preanalíticos y analíticos implementados, que para laboratorios de nivel 1 o de baja complejidad puede resultar oneroso, y
- el desconocimiento de este tipo de procedimientos o el no contar con personal capacitado para realizarlo.

Por todo ello, la verificación o adopción de intervalos de referencia producidos por otro laboratorio o por el mismo laboratorio, pero con otro método analítico constituye una solución para aquellos casos en que no sea posible atender a la recomendación de determinar intervalos de referencia en el mismo laboratorio.

Existen algunos estudios realizados sobre verificación de intervalos de referencia en Latinoamérica, en países como México, Chile, Venezuela, Paraguay y Colombia debido a que es una opción más razonable para la obtención de dichos valores utilizando metodologías tanto a priori y a posteriori y generalmente estos estudios fundamentan su

análisis con guías propuestas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, del nombre en inglés *The Clinical & Laboratory Standards Institute*).

Entre los análisis que se solicitan de manera frecuente está la biometría hemática o hemograma, tanto para los pacientes ambulatorios como para los hospitalizados. Definido como un estudio cuantitativo y cualitativo de los componentes celulares, enfocándose a tres líneas celulares completamente distintas: eritroide, leucocitaria y plaquetaria, en el que se refleja tanto el estado hematopoyético general en relación con las condiciones de aporte de hierro, así como también la respuesta medular a procesos infecciosos de origen bacteriano, viral, parasitario, reflejado en el conteo de glóbulos blancos y el comportamiento de los distintos estirpes leucocitarios.

Aunque en la actualidad existen algunos estudios a nivel latinoamericano para la obtención de intervalos de referencia de los diferentes parámetros de la biometría hemática y en los laboratorios clínicos de países como Colombia, Argentina, Brasil y Chile son de cumplimiento obligatorio, sigue siendo un tema que pocos laboratorios a nivel nacional emplean, por tal motivo la importancia de este estudio se magnifica al ser uno de los primeros estudios sobre verificación de intervalos de referencia a nivel nacional.

El estudio se enfocó en la verificación/transferencia de intervalos de referencia de la biometría hemática acuerdo a la guía EP28-A3C CLSI: verificación de los intervalos de referencia de los distintos parámetros de la biometría hemática (en una muestra de hombres y mujeres, de 18 a 64 años de edad) realizada por análisis automatizado (Sysmex XT-2000i) en un laboratorio clínico privado de la ciudad de Quito, con el empleado en la rutina de dicho laboratorio y la posibilidad de transferir intervalos de referencia de otro laboratorio clínico nacional, de alta complejidad, al laboratorio clínico privado o intervalos de referencia de un estudio internacional. El trabajo se presenta en cinco capítulos que resumen las bases teóricas, las metodológicas, la obtención de resultados y su análisis, la discusión y las conclusiones.

CAPÍTULO I

1.1 Justificación

El cuerpo médico basa el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de las patologías que aquejan a los pacientes apoyándose en las ayudas diagnósticas, entre estas, los resultados de los análisis del laboratorio clínico, en los que los intervalos de referencia son la herramienta más utilizada para la interpretación de los informes reportados por el laboratorio, permitiendo conocer el estado de salud o enfermedad.

En Ecuador, lo habitual es utilizar los “valores de referencia” que constan en los instructivos que acompañan a los productos de diagnóstico in vitro (IVD, del inglés *In Vitro Diagnostic*), práctica que no es recomendable debido a que los valores indicados en los insertos provienen de estudios en poblaciones americanas, europeas o asiáticas que no corresponden con las características de la población ecuatoriana. Algunos estudios revelan que uno de los factores más importantes a tomar en cuenta al obtener intervalos de referencia es la elección de la población de referencia, pues está comprobado que las diferencias genéticas, debidas al estilo de vida y el medioambiente repercuten en los valores considerados de referencia. (Koerbin, Sikaris, & Dallas Jones, 2013).

El procedimiento para establecer los intervalos de referencia demanda una planificación, tiempo, esfuerzo y una inversión en personal y económica que muchos laboratorios no están dispuestos a asumir. Una manera de disminuir los gastos que estos estudios requieren es verificar o transferir los intervalos de referencia, proponiendo en el presente estudio la verificación de los parámetros que conforman la biometría hemática, procedimiento que ha sido ampliamente aceptado a nivel internacional por los laboratorios clínicos y que consta en la guía EP28-A3C CLSI, *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Third Edition*, Clinical Laboratory Standards Institute.

Con la realización del presente estudio, no solo las estudiantes sino también el personal que trabaja en el laboratorio ganarán en experiencia en el área de la gestión de calidad, e impulsará estudios iguales y complementarios para garantizar la calidad de los resultados.

1.2 Planteamiento del problema

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) en el año 2015 registró 117 laboratorios clínicos con permiso de funcionamiento, 81% de estos se encuentran en Quito y Guayaquil, de esta cifra únicamente tres laboratorios clínicos se encuentran acreditados por el Servicio de Acreditación Ecuatoriano (SAE) de acuerdo con los requerimientos establecidos en la Norma NTE INEN ISO: 15189:2012 (LABORATORIOS CLÍNICOS. REQUISITOS PARTICULARES RELATIVOS A LA CALIDAD Y LA COMPETENCIA), acreditación que tiene el carácter de voluntaria.

La Norma NTE INEN ISO: 15189:2012 solicita documentar aspectos importantes del análisis como: propósito, principio del procedimiento, especificaciones del desempeño analítico, tipo de muestra primaria, tipo de recipiente y aditivo, equipo, reactivos calibración, interferencias, intervalos de referencia, el intervalo de valores reportables, valores críticos o de alerta, la interpretación del laboratorio, las precauciones de bioseguridad y fuentes potenciales de variabilidad.

Si bien las instituciones públicas y privadas relacionadas al funcionamiento de los laboratorios clínicos y aseguramiento de la calidad en el área de salud, han socializado esta Norma a través de charlas, cursos y talleres, se enfocan principalmente en aspectos generales de la norma o aspecto muy puntuales como el control documental, el desempeño analítico y en este a la precisión, veracidad y verificación del método de análisis. Poco se ha trabajado en otros requerimientos técnicos, entre ellos los intervalos de referencia; dentro de la norma ISO 15189:2012, en el literal c del numeral 5.5.5 establece que “El laboratorio debe declarar el origen de los valores de referencia de acuerdo con documentos normativos de aceptación internacional”. (ISO 15189:2012, 2012)

La falta de gestión, toma de decisiones y de supervisión de la calidad en el laboratorio clínico, ha hecho que exista una falta de interés por instaurar, mantener, mejorar la calidad

de los análisis y asegurar que los servicios que presta el laboratorio clínico satisfagan las necesidades de sus pacientes y médicos, a lo que se suma permisos de funcionamiento que enfatizan más en los aspectos de infraestructura que en la calidad del preanálisis, análisis y postanálisis.

En nuestro país, pocos son los laboratorios clínicos que cuentan con intervalos de referencia propios, los acreditados o en camino de acreditación, posiblemente por razones de presupuesto, tiempo o la dificultad de encontrar individuos para este tipo de estudio o desconocimiento del procedimiento.

En base a lo expuesto anteriormente, la presente investigación pretende responder a las siguientes interrogantes:

¿Los intervalos de referencia utilizados en los informes de resultados de biometría hemática del laboratorio clínico en cuestión son adecuados para la población a la que ofrece sus servicios?

¿Existen diferencias en los intervalos de referencia para los diferentes parámetros que contempla la biometría hemática considerando el sexo, edad y estado fisiológico particular en individuos aparentemente sanos adultos atendidos en el laboratorio clínico privado de esta investigación?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general

Verificar el intervalo de referencia de los distintos parámetros hematológicos analizados en la biometría hemática, en personas adultas aparentemente sanas, durante el mes de Diciembre del 2016 en un laboratorio privado de la ciudad de Quito, siguiendo las recomendaciones de la guía EP28-A3C del CLSI.

1.3.2 Objetivos específicos

- Establecer las condiciones pre analíticas para obtención, transporte y manipulación de muestras para realización de biometría hemática.
- Especificar el estado de salud y propiedades biológicas que influyen en los valores de las magnitudes biológicas como sexo y edad para la selección de individuos de referencia.
- Verificar los datos de control de calidad interno y externo para la biometría hemática y la calibración del equipo automatizado utilizado para esta determinación.
- Definir los criterios de inclusión y exclusión para evitar la variabilidad iatrogénica y patológica que influyen en la realización de biometría hemática.
- Determinar los criterios de partición para obtener grupos de individuos de referencia homogénea
- Evaluar la consistencia y transferibilidad de los límites de referencia biológicos del hemograma con los reportados por un laboratorio de referencia a nivel nacional y los mencionados en la literatura.

Limitación del estudio

El laboratorio clínico objeto de esta investigación atiende a mujeres y hombres, la mayoría de los cuales se encuentran en edades comprendidas entre los 18 años y 64 años. La atención a niños, adolescentes y mujeres embarazadas es muy baja así como la diversidad étnica, por lo que este estudio se centra en el primer grupo poblacional. La verificación de los intervalos de referencia deberá ser realizada por el laboratorio en otro estudio que complemente la información necesaria para estos grupos poblacionales.

Una de las limitaciones fue el conseguir un buen estudio publicado sobre determinación de valores de referencia en biometría hemática, que contemplen todos los parámetros y que además se haya realizado en una población y situación geográfica con características similares. Ante la falta de un estudio completo que cumpla todos estos requerimientos, se optó por utilizar un estudio realizado en Chile.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1 Antecedentes

El concepto de “valores normales” posteriormente llamados “valores de referencia” fue introducido por primera vez en 1970 por la IFCC (Internacional Federation of Clinical Chemistry). A partir de la década de los 80 los laboratorios clínicos europeos inician la determinación de sus propios valores de referencia tomando en cuenta todos los criterios brindados por la IFCC.

Luego de la tercera publicación realizada por la IFCC, diversos organismos internacionales han brindado parámetros de alta calidad para establecer valores de referencia como el CLSI que en su guía EP28-A3C, ya en su tercera edición y que es utilizada desde hace una década en Estados Unidos y países europeos, no solo señala y detalla cómo determinar los valores de referencia de los análisis cuantitativos sino también cómo verificar los intervalos de referencia propuestos por el fabricante o por un laboratorio de referencia.

La norma técnica ISO 1589: 2012 en la parte I, sección 3: “Términos y definiciones”, acápite 3.4 indica el uso exclusivo del término “*intervalo de referencia*” al referirse al intervalo central del 95% de la distribución de valores de referencia, aboliendo el uso de términos como: rango normal, valores normales o valor clínico.

El establecimiento de intervalos de referencia sigue siendo un tema de discusión por los estudiosos del laboratorio clínico, bioquímicos, médicos y bioestadísticos por las variables a considerar para realizar la determinación, la población de referencia, los

criterios de partición y los estadísticos y pruebas estadísticas más aplicables a cada caso, tipo de analito, método de cuantificación entre otros. Para determinar un intervalo de referencia biológico llegar es necesario realizar todo un procedimiento controlado y aplicar la estadística correcta, además de conocer la fisiología y la fisiopatología relacionada con el analito en cuestión. (ISO 15189:2012, 2012)

Países latinoamericanos como Colombia, México y Venezuela han publicado diversos estudios de intervalos de referencia para distintos analitos, la mayoría de ellos hematológicos. En Ecuador, el último estudio de estimación de valores de referencia publicado por el MSP fue realizado en 1985, empleando metodologías manuales. Hasta la fecha la institución no ha publicado estudios sobre este y menos para sistemas automatizados, actualmente de uso frecuente en el laboratorio clínico. Sin embargo, existen artículos de revisión, tesis de pregrado relacionadas a la determinación de intervalos de referencia, la mayoría de estos estudian distintos parámetros del área de química clínica, hematología y coagulación, en los cuales se han determinado diferencias clínicas significativas en referencia a los valores aportados por el proveedor. (Anexo 1)

2.2 Intervalos de referencia en el laboratorio clínico

El Expert Panel on Theory of Reference Values (EPTRV) perteneciente a la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) en la primera parte del documento *Recomendaciones aprobadas sobre la teoría de valores de referencia*, define a estos valores como: “La cantidad medida en el laboratorio con la que se compara un valor observado con propósitos interpretativos”. (International Federation of Clinical Chemistry , 1984)

Harris y Boyd describen al valor de referencia como: “Grupo de cantidades mesurables obtenidos a partir de individuos de referencia que se encuentran en una situación de salud definida”. (Harris & Boyd, 1995)

De acuerdo a estas definiciones, se podría concluir que un valor de referencia es un marcador biológico cuya comparación con un resultado analítico medido en el laboratorio permite conocer el estado de salud de un individuo y diferenciar si este se encuentra sano o con probabilidad de encontrarse enfermo.

En este punto es pertinente abordar los conceptos de salud y enfermedad. Gräsbeck estableció que el concepto de salud absoluta no existe, ya que algún grado de patología está presente en cada individuo. (Gräsbeck , 1990)

Por su parte, la OMS define salud como “El estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” y enfermedad “Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y unos signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible.” (OMS, 2013)

Diversas guías internacionales realizadas para la determinación de intervalos de referencia, aconsejan que la “población de referencia” sea obtenida de “individuos aparentemente sanos”, entendiéndose por este término aquel individuo sin antecedente personal de enfermedad o que no manifiestan ninguna condición patológica o de riesgo individual.

Para seleccionar los individuos de referencia es necesario especificar el estado de salud que deben portar los participantes y determinar los factores biológicos influyentes en los resultados de las mediciones analíticas de laboratorio propias de cada analito, para de esta manera definir los criterios de exclusión y partición del estudio. Todos los individuos que cumplen las condiciones de inclusión definidas por la naturaleza y fisiología del analito a investigar, conforman la población de referencia. (CLSI, 2010)

Los resultados obtenidos para el analito en estudio son sometidos a análisis estadístico, de tal manera que permite el manejo de toda la información reduciéndola a dos o tres parámetros que condensan la información requerida por el investigador. (Salas, 2012)

Los intervalos de referencia pueden ser obtenidos mediante verificación o transferencia y ser instaurados en laboratorios clínicos locales; sin embargo, a partir del año 2000 en el caso de algunos analitos de interés clínico como colesterol y hemoglobina glicosilada, se determinan *límites de decisión o valores de corte*, los cuales son analizados mediante estudios cuidadosamente diseñados y determinados por consenso internacional, los mismos que deben ser instaurados sin necesidad de verificación por el laboratorio clínico. (Sánchez, 2007)

Actualmente el CLSI recomienda la verificación de los intervalos de referencia para comparar e interpretar los valores analíticos obtenidos en pacientes (valores observados), mediante criterios unificados para su obtención.

2.2.1 Importancia de la determinación de intervalos de referencia

Los intervalos de referencia de magnitudes biológicas pueden estar asociados con condiciones de salud o con cualquier otra condición fisiológica o patológica y pueden ser usados para el diagnóstico clínico (Sáenz & Gonzalón, 2012). Siendo así, es importante la determinación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico ya que son estos los indicadores que permitirán y servirán de guía diagnóstica al médico para categorizar un paciente con respecto a su estado de salud.

Algunas directrices internacionales sobre la obtención de intervalos de referencia destacan la importancia de que cada laboratorio debe instaurar sus propios intervalos de referencia para la población a la que atiende. Esto debido a la variabilidad biológica que existe por condiciones de sexo, edad, etnia, factores medioambientales y hábitos alimenticios a la que está sujeta cada población.

La determinación de intervalos de referencia en un laboratorio clínico se hace necesaria fundamentalmente en tres situaciones:

- Al instaurar la medición de una nueva sustancia.
- Al utilizar un método nuevo o diferente.
- Para la acreditación de un laboratorio clínico según recomendaciones proporcionadas por Organismos Internacionales. (Tate, Yen, & Jones, 2016)

Los valores de referencia son de suma importancia en la práctica clínica, ya que sirven de pilar fundamental en el diagnóstico, seguimiento y control de varias enfermedades.

En general los valores de referencia nos sirven para:

- Determinar la etiopatología de una enfermedad.

- Diagnóstico de varias patologías.
- Prevención primaria de enfermedades realizando pruebas de screening.
- Controlar los valores de analitos en suero de pacientes con enfermedades crónicas.
- Evaluar la progresión de la enfermedad.
- Controlar los valores de medicamentos suministrados a pacientes.
- Determinar factores de riesgo en pacientes.
- Ayuda en la determinación de tratamientos.

2.2.2 Normativas internacionales relacionadas a la determinación de valores de referencia

En los años previos a la década de los 70, fue común referirse, reportar e interpretar los límites permisibles de concentración o de cantidad de un analito en una muestra biológica como “valores normales”. Por el año de 1972, cambia este concepto y se publican algunas recomendaciones para cambiar los términos “valores normales” por valores de referencia.

En los años posteriores y específicamente en los años 90 las publicaciones sobre recomendaciones para la obtención de valores de referencia y la transferencia de estos en el área de química clínica son prolíficas, llegando a constituir una teoría de los valores de referencia. Entre los criterios propuestos para los laboratorios clínicos está la obtención de valores de referencia por el propio laboratorio, con la guía para su realización y la estadística a aplicar según el caso.

En el contexto de la acreditación de laboratorios clínicos a nivel internacional, las normas de la CAP, SEQC, CLIA y ENAC por ejemplo contemplan la verificación, transferencia u obtención de valores de referencia por el propio laboratorio, y más con el apareamiento de la ISO 15189 en el año 2003. Por otro lado CLSI también aúna esfuerzos y emite sus guías para la obtención de valores de referencia, la misma que va en su tercera versión.

2.2.2.1 Norma ISO 15189:2012

La norma ISO 15189:2012 es una norma para el laboratorio de análisis clínicos que especifica los requisitos generales para la competencia técnica y que sirve para la acreditación del laboratorio.

El requisito fundamental de esta norma en relación a los intervalos de referencia menciona que los intervalos de referencia se deben revisar periódicamente. Si el laboratorio tiene razones para pensar que un intervalo particular ya no es apropiado para dicha población de referencia, entonces se debe iniciar una investigación, seguida de la correspondiente acción correctiva, si amerita. También se debe realizar una revisión de los intervalos de referencia cuando el laboratorio cambia un procedimiento analítico o preanalítico. (Temb, Orvalho, Eunice, & Siteo, 2014)

2.2.2.2 CLSI: GUIA EP28-A3C

El CLSI es una organización sin fines de lucro que reúne las diversas perspectivas y conocimientos de la comunidad mundial de laboratorio para el avance de una causa común: fomentar la excelencia en la medicina de laboratorio mediante el desarrollo e implementación de estándares de laboratorios y directrices que ayudan a los laboratorios a cumplir sus responsabilidades con eficiencia, eficacia y aplicabilidad a escala mundial. (CLSI, 2010)

Cuenta con una serie de directrices, una de ellas es la guía EP28-A3C (“Definición, establecimiento y verificación de valores de referencia en laboratorio clínico”), cuya tercera y actualmente última edición fue publicada en octubre del 2010. Esta guía dispone de un protocolo para determinar los intervalos de referencia que cumplan con los requisitos mínimos de fiabilidad y utilidad.

La guía se centra en los valores de referencia para pruebas cuantitativas, incluye requisitos para determinar los intervalos de referencia para un nuevo analito o un nuevo método de análisis de un analito medido previamente. También se discute la transferencia de los valores de referencia establecidos de un laboratorio a otro. (CLSI, 2010)

2.2.2.3 La Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC)

La Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) es una organización fundada en 1952 cuya misión es servir al interés público con liderazgo en las ciencias del laboratorio clínico promoviendo un foro para la estandarización y

trazabilidad, de los procesos analíticos, en su sentido más amplio y al mayor nivel científico.

El panel de expertos de la teoría de los valores de referencia fue creado en 1970 por el Comité de Normas Técnicas de la IFCC. Su tarea consistió en desarrollar una nomenclatura y recomendaciones de procedimientos para la determinación de intervalos de referencia y la presentación de los valores observados en relación con los datos de referencia.

Las recomendaciones se detallan en 6 apartados publicados entre 1987 a 1991 los cuales se muestran a continuación:

Parte 1. El concepto de valores de referencia.

Parte 2. Selección de los individuos para la producción de valores de referencia.

Parte 3. Preparación de los individuos y de la recogida de muestras para la producción de valores de referencia.

Parte 4. Control de la variación analítica en la producción, la transferencia y la aplicación de los valores de referencia.

Parte 5. Tratamiento estadístico de los valores de referencia completas. Determinación de los límites de referencia.

Parte 6. Presentación de valores observados relacionados con los valores de referencia.

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

La EFLM es la representación europea de la IFCC, establece estándares sobre aspectos científicos y técnicos de buenas prácticas de laboratorio y cuenta de igual forma con una serie de recomendaciones para el establecimiento de valores de referencia algunas de los cuales se detallan a continuación: (EFLM, 2016)

- Disponer de un procedimiento de medida de calidad.
- Contar con procedimientos de obtención, transporte y manipulación de especímenes normalizado.

- Conocer los factores de variabilidad biológica que permitirán definir inicialmente los criterios de exclusión y partición.
- Determinar criterios de exclusión que servirán para que en la muestra de referencia no exista variabilidad iatrogénica ni variabilidad patológica.
- Definir criterios de partición que permitirán la selección de individuos de referencia en los que la variabilidad biológica interindividual sea la menor posible, es decir grupos homogéneos.
- Especificar el estado de salud y propiedades biológicas que influyen en los valores de las magnitudes biológicas como sexo, edad o etnia, para la selección de individuos de referencia.

2.2.3 Métodos y procedimientos para obtener valores de referencia

El CLSI en su guía *EP28-A3C* (Definición, establecimiento y verificación de valores de referencia en laboratorio clínico), recomienda seguir una serie de procesos y procedimientos para la obtención de valores de referencia estandarizados. Debido a la magnitud del estudio y complejidad de obtención de estos valores, el CLSI muestra procesos que facilitan o simplifican los métodos de obtención de los mismos.

2.2.3.1 Métodos de determinación de valores de referencia

Los métodos para establecer los valores de referencia de acuerdo al conocimiento total o parcial de los criterios de exclusión y partición pueden ser:

A priori: Requiere tener bien definidos los criterios de exclusión y partición antes de la selección. Es el mejor método para procedimientos de laboratorio bien estudiados y donde se conocen las causas de variabilidad biológica. Luego de obtener de la literatura una lista de exclusión y partición, se realiza un cuestionario para excluir del muestreo a quienes no cumplen con los criterios fijados. (Moreno, 2014)

A posteriori: Puede ser apropiado para procedimientos nuevos o poco estudiados y cuando se tiene poca información. También en estudios para determinar criterios

de exclusión y partición. En primer lugar se realiza el muestreo y luego la exclusión y partición. Resulta particularmente indicado cuando los factores que definen los subgrupos no son bien conocidos. (Moreno, 2014)

2.2.3.2 Procedimientos para obtener valores de referencia

La obtención de valores de referencia responde a tres situaciones en la práctica del laboratorio clínico que han sido reconocidos por los organismos que regulan o proponen guías para la gestión de calidad en el laboratorio clínico. Así se han establecido tres procedimientos: la verificación, la transferibilidad y la validación o determinación de los valores de referencia.

2.2.3.2.1 Verificación de valores de referencia

La verificación se utiliza para validar el intervalo de referencia usado por el laboratorio, el cual ha sido proporcionado por la casa comercial o por otro laboratorio local, más este no ha sido calculado u obtenido de la población que acude al mismo. Este procedimiento consiste en recolectar 20 muestras de individuos de referencia previamente elegidos, el intervalo propuesto es válido si 2 valores como máximo quedan fuera de los límites de referencia originales. Si 3 o 4 valores están fuera del intervalo propuesto, se necesita otra serie de 20 muestras. Seguir los mismos requisitos. Rechazo de la transferencia: si en la primera serie más de 4 valores están fuera o si en la segunda más de 2 valores están fuera y en este caso, se deben determinar intervalos de referencia propios del laboratorio. (CLSI, 2010) (Fernández, Bustamente, & García, 2006)

2.2.3.2.2 Transferibilidad de valores de referencia

La transferencia de valores de referencia puede hacerse dentro del propio laboratorio cuando, por ejemplo, se sustituye un método analítico o un instrumento por otro, y la repetición de la producción de valores de referencia se considera lenta, cara o simplemente poco práctica. En otras ocasiones se implanta una nueva determinación analítica en un laboratorio, dentro del área de influencia de otro centro donde ya se han producido valores de referencia, siendo razonable entonces adoptar los del otro centro. (CLSI, 2010)

Debido a que la determinación de valores de referencia que sean confiables puede llegar a ser una tarea difícil, es de gran ayuda hoy en día la transferencia de intervalos de referencia de un laboratorio a otro mediante un proceso menos costoso más conveniente.

Día a día se introducen en los laboratorios nuevos métodos para el análisis de distintos analitos, no sería realístico pensar que cada laboratorio sea grande o pequeño desarrolle sus propios valores de referencia para cada nuevo kit que ingresa.

Los laboratorios clínicos pueden confiar en otros laboratorios o casas comerciales de productos *In Vitro* para generar y proporcionar datos de valores de referencia adecuados y que estos puedan ser transferidos.

La transferencia de valores de referencia requiere de ciertas condiciones que tienen que cumplirse para ser aceptados, la comparabilidad del sistema de análisis y la comparabilidad de la población sujeta a prueba.

- **Comparabilidad del sistema de análisis**

Claramente la mayor ventaja de esta estrategia es evitar la necesidad del laboratorio para obtener muestras de individuos de referencia. Se pueden utilizar muestras frescas no necesariamente de individuos de referencia para investigar la relación entre métodos. En general si el nuevo método tiene una imprecisión similar e interferencias conocidas, usa los mismos estándares o calibradores y provee valores que son aceptablemente comparables, entonces el intervalo de referencia puede ser transferido.

- **Comparabilidad de la población sujeta a prueba**

Si un determinado laboratorio clínico desea transferir un intervalo de referencia establecido por una casa comercial u otro laboratorio, debe tomar en cuenta la comparabilidad de la población de referencia. Además deben considerarse los factores pre analíticos como la preparación del individuo de referencia y procedimientos de recolección de la muestra.

La transferencia de intervalos de referencia calculados de forma paramétrica será posible siempre que el intervalo candidato a ser transferido y el intervalo producido sea equivalente, es decir, se demuestre que proceden de la misma población de referencia. (CLSI, 2010)

2.2.3.2.3 *Validación o determinación de valores de referencia*

Para la validación de intervalos de referencia 3 enfoques pueden ser usados para evaluar la aceptabilidad de transferencia:

- Una evaluación subjetiva.
- Una prueba estadística sobre un número relativamente pequeño de individuos de referencia. (Ej. 20 individuos)
- Una evaluación de un mayor número de individuos de referencia (Ej. 120 individuos)

- **Evaluación subjetiva**

Para la aceptabilidad de la transferencia de valores de referencia se debe realizar una inspección cuidadosa de los factores analíticos del estudio original de determinación de valores de referencia, sea por otro laboratorio o de una casa comercial.

Para ello todas las variables demográficas y locación geográfica debe ser adecuadamente descrita y estar disponible para poder realizar una revisión, al igual que los procedimientos pre-analíticos y analíticos, el método escogido y el rendimiento analítico.

- **Prueba estadística con un número pequeño de individuos**

Se puede realizar la aceptación de la transferencia de intervalos de referencia con un tamaño muestral de 20 individuos. De igual manera para efectuar este estudio se debe conocer bien todas las variables analíticas y pre analíticas sociodemográficas y de locación de los individuos de referencia

- **Prueba estadística con número mayor de individuos de referencia**

El CLSI en su guía C28-A3, recomienda el método no paramétrico en un mínimo de 120 individuos de referencia para determinar los intervalos de referencia en la población en

cuestión, tomando en cuenta criterios de exclusión e inclusión definidos para el parámetro analizado. Los límites inferior y superior se establecen al percentil 2,5 y 97,5, es decir corresponde a un Intervalo de confianza del 90%.

2.2.4 Selección de individuos de referencia

Para la selección de individuos de referencia el primer paso es identificar a la población de referencia aparentemente sana y definir en ellos el concepto de sano.

Para lo cual se debe registrar y documentar de tal manera que otros investigadores puedan evaluar a su juicio el estado de salud del grupo de muestra de referencia. El paciente no debe tener ningún antecedente de enfermedad, ni manifestar ninguna condición patológica o de riesgo individual, esto se realiza mediante el interrogatorio o la exploración.

2.2.4.1 Criterios de exclusión e inclusión

Cada estudio de valores de referencia, para determinado analito debe escoger sus propios criterios de inclusión y exclusión ya que no todos cumplen con el mismo criterio, esto depende del uso que se dé a dichos valores de referencia.

El buen criterio de selección de individuos es lo que determinará el éxito o fracaso del estudio ya que de este depende que no existan valores atípicos, aberrantes u outlier. Siendo así, los criterios de inclusión se definen como un conjunto de propiedades cuyo cumplimiento identifica a un individuo que pertenece a la población en estudio cuyo objetivo es delimitar a la población. Los criterios de exclusión, son un conjunto de propiedades cuyo cumplimiento identifica a un individuo que por sus características podría generar sesgo en la estimación de la relación entre variables, aumento de la varianza de las mismas o presentar un riesgo en su salud por su participación en el estudio. Su objetivo es reducir los sesgos, aumentar la seguridad de los pacientes y la eficiencia en la estimación. (Carrillo, 2015)

2.2.4.2 Criterios de partición

Los criterios de partición son características de los individuos de referencia seleccionados para el estudio, que permiten dividir a la muestra en subgrupos para que la variabilidad biológica interindividual sea la menor posible. (Fuentes, 2009)

Los criterios de partición más comúnmente usados son la edad y el sexo, sin embargo, estos dependen del analito en cuestión. En la tabla 1 constan posibles factores de partición proporcionados por CLSI.

Tabla 1

Posibles factores de partición

Factores demográficos	Hábitos	Factores fisiológicos
Ubicación geográfica	Ejercicio/Sedentarismo	Ciclo menstrual
Grupo étnico	Dieta	Ciclo circadiano
	Uso de tabaco	Grupo sanguíneo
	Estado del ciclo menstrual	

2.2.5 Condiciones pre analíticas y analíticas

Al trabajar con valores de referencia, las muestras obtenidas para el análisis deben contener el mínimo margen de error para su procesamiento, es de vital importancia la preparación de los sujetos participantes en el estudio, los cuales deben cumplir con las condiciones preanalítica descritas por el investigador.

Se deben tomar en cuenta las siguientes condiciones:

- Dieta
- Tiempo de ayuno
- Medicación
- Estrés
- Ritmo circadiano
- Postura en la extracción sanguínea

- Tiempo del torniquete
- Tabaco
- Alcohol

2.2.5.1 Obtención, manejo y almacenamiento de las muestras sanguíneas

El Manual del laboratorio clínico incluye los procedimientos estandarizados para la toma, manejo y almacenamiento de muestras biológicas, por lo tanto estos deben ser puestos en práctica. En el área de hematología y para la recolección de sangre total se recomienda el uso de EDTA K₃ como anticoagulante. (Sáenz & Gonzalón, 2012)

Para la elección del transporte de muestra, se debe considerar el tipo de análisis a realizar, puede mantenerse bajo condiciones ambientales (aeróbicas) o transportarse con cadena de hielo dependiendo del analito a ser analizado, en el caso de la biometría hemática la temperatura de transportada óptima oscila entre 2°C a 8°C.

Un punto crítico en el manejo de muestras de sangre total es el tiempo entre la toma de la muestra y la realización del examen, aún si la muestra está en perfectas condiciones de almacenamiento; para la biometría hemática este no puede sobrepasar de 4 horas a temperatura ambiente.

2.2.6 Control de calidad

El control de calidad actualmente es un tema crucial en el análisis de todos los ensayos de laboratorio, debido a que la imprecisión y la inexactitud del método determinarán la utilidad diagnóstica de la prueba de laboratorio que se desee analizar. Por tal motivo es mandatorio el uso rutinario de materiales de control de calidad, para monitorear el protocolo analítico utilizado durante el proceso y asegurar la equivalencia de resultados sobre un largo tiempo.

Dentro de la información general que deberá tomarse en cuenta está la “inveracidad”, imprecisión, especificidad analítica (substancias interferentes), procedimientos de control

de calidad y variabilidad a largo plazo, que mediatizarán la obtención de los valores de referencia. (Fernández, Bustamante y García, 2006)

2.2.7 Estadística y análisis de valores de referencia

Para la determinación de valores de referencia, actualmente existen 2 lineamientos de entidades internacionales, la IFCC y el CLSI con su guía EP28A3C. En general, estas abordan las principales consideraciones al establecer los intervalos de referencia y ponen énfasis en la importancia de la selección de sujetos de referencia, el número adecuado de sujetos y el evitar fuentes pre analíticas de error sobre el método estadístico utilizado para estimar el intervalo desde los datos observados.

En el documento N° 5 de las recomendaciones aprobadas de la IFCC brinda 4 condiciones generales para obtención de valores de referencia:

- Se debe elegir uno de 3 tipos de intervalos, intervalo por percentiles, intervalo de tolerancia e intervalo de predicción, para evitar ciertos problemas estadísticos. Las diferencias numéricas relativas entre estos intervalos son demasiado pequeñas para ser prácticamente importantes.
- Los intervalos de referencia definidos por percentiles son el tipo más comúnmente utilizado. Se recomienda su uso ya que se pueden estimar fácilmente tanto paramétricamente como por métodos estadísticos no paramétricos.
- Es importante la determinación del intervalo interpercentil 95% o la fracción central 0.95, esto es el intervalo de valores unidos por el percentil 2.5 y 97.5. El uso del intervalo de confianza del 95% podría resultar también en intervalos de referencia que se extienden bajo cero o muy altos en el límite superior dependiendo de la distribución obtenida.
- Existen dos métodos paramétricos y no paramétricos para la estimación de valores de referencia. Las técnicas de estimación paramétrica requieren que los datos se ajusten a un tipo de distribución especificado generalmente Gaussiano, o que

dicha distribución se aproxima mediante la aplicación de funciones de transformación a los datos por ejemplo, usando logaritmos de los valores medidos.

- Las técnicas no paramétricas no hacen suposiciones sobre el tipo de distribución. Las estimaciones paramétricas son teóricamente más precisas con tamaños de muestra más pequeños que los obtenidos por métodos no paramétricos, siempre que la hipótesis de tipo de distribución sea válida. La diferencia real en la precisión entre los dos métodos suele ser mínima. (IFCC, 1984)

Deben considerarse de manera especial el manejo de valores atípicos y la partición. Los valores atípicos son valores que no pertenecen realmente a la distribución de referencia. Su detección y remoción es crítica porque a menos que el número de muestras sea extremadamente grande, la estimación del rango normal por métodos no paramétricos depende casi enteramente de uno o dos valores más bajos y más altos. Sin embargo, hay que tener cuidado y evitar eliminar demasiados valores, sólo se deben quitar para suavizar una curva, ya que los valores eliminados pueden pertenecer a la distribución subyacente.

Además del histograma, los ensayos de referencia más frecuentemente utilizados son los de Dixon-Reed y Tukey's que son relativamente sencillos. El método de Tukey se puede realizar con precisión en presencia de múltiples valores atípicos, mientras que el ensayo de Dixon-Reed sólo se puede utilizar cuando se sospecha un outlier. Sin embargo, algunos autores creen que incluso estos métodos son insuficientes y que ningún método detecta de manera óptima todos los valores atípicos. (Grefe y colab., 2009)

2.2.8 Biometría hemática

La biometría hemática (*bios=vida; metros=medida*) o hemograma, constituye uno de los estudios de laboratorio más frecuentemente solicitado inicialmente tanto para los pacientes ambulatorios como para los hospitalizados (Ruiz, 2009). Definido como un estudio cuantitativo y cualitativo de los componentes celulares, enfocándose a tres líneas celulares completamente distintas: eritroide, leucocitaria y plaquetaria, en el que se refleja tanto el estado hematopoyético general en relación con las condiciones de aporte de hierro y otros nutrientes (vitamina B12, ácido fólico) así como también la respuesta medular a procesos infecciosos de origen bacteriano, viral, parasitario, reflejado en el conteo de

glóbulos blancos y el comportamiento de las distintas poblaciones leucocitaria. (Hatton, Hughes-Jones, & Hay, 2016)

La interpretación correcta de la biometría hemática supone el análisis detallado de cada uno de los datos que informa, datos de la serie roja, serie blanca y de la serie trombocítica. Idealmente, la medición de todos los parámetros e índices eritrocíticos debe hacerse empleando contadores de partículas por citometría de flujo (Ruiz, 2009).

2.2.8.1 Tipos de hemograma

La Sociedad Colombiana de Patología Clínica define seis tipos de hemogramas (Tabla 2), de acuerdo con la metodología utilizada y el número de parámetros analizados en la biometría hemática (Campuzano G. , 2007). En nuestro medio el hemograma más usado es el número IV, se analizan veintiún parámetros hematológicos empleando metodologías automatizadas (citometría de flujo). (Sáenz & Gonzalón, 2012)

Tabla 2

Tipos de Hemograma

Parámetro	Tipo					
	I	II	III	IV	V	VI
Hematocrito	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hemoglobina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Recuento de eritrocitos	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Índices Eritrocitarios	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ancho de distribución eritrocitos	X	X	X	✓	✓	✓
Recuento total de leucocitos	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fórmula leucocitaria	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Recuento de Plaquetas	X	✓+*	✓**	✓	✓	✓
Índices plaquetarios	X	X	X	X	✓	✓
Recuento de reticulocitos	X	X	X	X	X	✓
Índices Reticulocitarios	X	X	X	X	X	✓
Hemoglobina reticulocitaria	X	X	X	X	X	✓
Sedimentación	X	X	X	X	X	X

Nota: ✓: Parámetro analizado en el hemograma
 *: Parámetro analizado manualmente
 **: Parámetro analizado por metodología semiautomática
 X: Parámetro no analizado dentro del hemograma.

Fuente: (Maya, 2010)

2.2.8.2 *Utilidad clínica*

El estudio de la biimetría hemática permite tener una visión global de la homeostasis del sistema hematopoyético. La interpretación correcta de pequeñas variaciones en los parámetros hematológicos puede orientar al médico para el diagnóstico oportuno de:

- Síndromes inflamatorios (por virus o bacterias)
- Síndromes hemorrágicos
- Síndromes trombóticos
- Síndromes anémicos
- Síndromes tumorales
- Enfermedades del sistema inmunes. (Hurtado, 2010)

La biimetría hemática no solo permite un acercamiento diagnóstico a la afección del paciente, también resulta clínicamente útil al enfocar un proceso de evaluación clínica y biológica, definir la evaluación complementaria requerida, así como también orientar y controlar las conductas terapéuticas. (Duarte, 2013)

2.2.8.3 *Alteraciones hematológicas detectadas en la biimetría hemática*

En el hemograma se pueden observar alteraciones cuantitativas tanto por el aumento como por disminución del recuento celular y cualitativas de todas las células sanguíneas que orientan el diagnóstico. (Ver Tabla 3). (Duarte, 2013)

Tabla 3*Alteraciones hematológicas detectadas en biometría hemática*

Célula	Alteraciones Cuantitativas	Alteraciones Cualitativas
Eritrocitos	Anemia: Deficiencia de hierro o vitamina B12. Medicamentos, síndromes inflamatorios crónicos	-Forma: Estomatocitos, acantocitos, equinocitos, esquistocitos, eliptocitos, esferocitos, drepanocitos, células en diana.
	Poliglobulia: Ingesta reducida en líquidos, hipoxemia, intoxicación por cobalto.	-Tamaño: Macroцитos, microцитos. -Color: Hipocromía, hiperchromía, policromatofilia.
Neutrófilos	Neutropenia: Infecciones virales, bacterianas y parasitarias.	-Segmentación: neutrófilo hipersegmentado, neutrófilo hiposegmentado. -Granulación: Neutrófilo hipogranular, neutrófilo tipo Pelger-Huët, anomalía de May-Hegglin, granulaciones tóxicas. -Inclusiones: Cuerpos de Döhle, cuerpos de Auer, vacuolas citoplasmáticas.
	Neutrofilia: Endotoxinas (bacterias, hongos), medicamentos, enfermedades inflamatorias.	
Linfocitos	Linfopenia: VIH, gripa, hepatitis viral, aplasia medular.	
	Linfocitosis: Infecciones virales (hepatitis, rubeola), choque séptico, fármacos, cirugías.	
Monocitos	Monocitopenia: Mononucleosis infecciosas, CMV, infecciones virales, reacciones inmunológicas.	
	Monocitosis: Tratamiento prolongado con corticoides, VIH, tricoleucemia.	
Eosinófilos	Eosinopenia: Estrés, síndrome de Cushing, tifoidea.	
	Eosinofilia: Infecciones parasitarias, alergias, enfermedades respiratorias, reacciones tóxicas.	
Basófilos	Basopenia: Hipertiroidismo, Síndrome de Cushing, quimioterapia.	
	Basofilia: Infecciones (Sarampión, tuberculosis, influenzae), síndromes inflamatorios.	
Plaquetas	Trombocitopenia: Hiperesplenismo, paludismo, embarazo, microangiopatías trombóticas.	-Tamaño: Macroplaquetas
	Trombocitosis: Síndrome inflamatorio, deficiencia de hierro, síndromes mieloproliferativos.	-Granulación: Hipogranulares y grises.

Fuente: (Autoras, 2017)

2.2.9 Métodos para biometría hemática en el laboratorio clínico

El término *hemograma*, fue introducido por V. Schilling en 1931 como forma de expresar el estado general de los componentes sanguíneos a partir de un conjunto de criterios clínico-biológicos.

Inicialmente se empleaban hemocitómetros para el conteo de células sanguíneas, hoy en día, gracias al aporte de la tecnología con la automatización, el recuento es realizado mediante procedimientos electrónicos; basados en citometría de flujo. Además, la automatización conlleva la realización de un recuento celular acompañado siempre de la cuantificación de otros constituyentes básicos del hemograma como, por ejemplo, la concentración de hemoglobina y el volumen corpuscular medio, que en conjunto forman el *perfil hematológico básico*. (Aguilar, 2009)

La automatización ha contribuido de manera decisiva al aumento de la rapidez y fiabilidad en el recuento de células sanguíneas, gracias al enorme progreso de los procedimientos de análisis de células sanguíneas, fundamentados en sistemas de flujo continuo asociados a sistemas informáticos. A pesar de la cantidad de analizadores automatizados disponibles actualmente en el mercado, se utilizan dos principios básicos para su funcionamiento:

- Impedancia electrónica
- Dispersión óptica
 - Fluorescencia
 - Citometría de flujo

2.2.9.1 Método de la impedancia electrónica

La impedancia electrónica es el primer método automatizado hematológico, desarrollado por Wallace Coulter en 1949, fundamentado en la incapacidad de las células de conducir electricidad. En este método las células de una muestra de sangre total diluida en una solución electrolítica se hacen pasar, una detrás de la otra, a través de una abertura de determinado diámetro, por la que circula una corriente eléctrica de cierta intensidad inducida por dos electrodos dispuestos a ambos lados de la abertura u orificio. Al pasar cada célula a través del orificio causa un cambio en la resistencia eléctrica que genera un pulso de voltaje cuya altura o amplitud será proporcional al tamaño o volumen la célula.

(Figura 1). El número de pulsos eléctricos generados se relaciona con la cantidad de células que atraviesan la abertura. La impedancia constituye el método de elección para la medida del volumen celular, centrada especialmente en el VCM (Volumen corpuscular medio) eritrocitario. (Hernández Reyes, 2012)

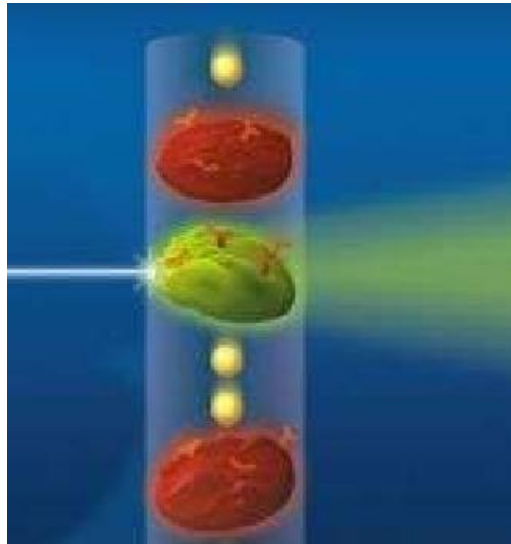


Figura 1 Impedancia eléctrica
Fuente: (Rosales, 2002)

2.2.9.2 *Métodos de dispersión lumínica*

El método de dispersión lumínica consiste en hacer pasar células en suspensión alineada una detrás de otra, a través de una pequeña zona sobre la que incide perpendicularmente un láser, lo que provoca la interrupción y dispersión lumínica de la energía radiante en diversos ángulos. El número de interacciones del haz de luz es directamente proporcional a la cantidad de células que pasan por la zona sensible del aparato y la magnitud de su dispersión será función de distintas propiedades o características celulares, dentro de las que pueden citarse el volumen celular, el tamaño, el contorno y el índice de refracción que constituye el contenido celular.

Para la detección de la luz dispersa se utilizan varios detectores colocados en diversos ángulos con respecto al haz incidente:

- La fracción luz dispersada en un ángulo cónico entre 0-10, que casi coincide con la dirección del haz incidente, será proporcional al volumen celular.
- La fracción de luz dispersada perpendicularmente con respecto al haz incidente, medirá la complejidad de la estructura intracelular. (Carbia & Fink, 2015)

La recopilación de las señales electrónicas registradas constituye la información primaria; mediante procedimientos de digitalización, selección informática del umbral y cálculos se obtienen los correspondientes datos analíticos y su representación gráfica. Estos datos pueden ofrecerse de tres formas:

- Datos numéricos: representación cuantitativa de los constituyentes sanguíneos analizados expresados mediante el sistema internacional de unidades (SI).
- Histogramas: representaciones gráficas biparamétricas de una variable numérica. Están formados por una gráfica de distribución de frecuencias en la que la base representa la amplitud del intervalo (recuento de eritrocitos, leucocitos o plaquetas).
- Citogramas: representaciones multiparamétricas. Su utilidad se refiere de forma más concreta al recuento diferencial de leucocitos. (Aguilar, 2009)

Método de la fluorescencia

La emisión de la luz fluorescente también se ha aplicado al recuento de las células sanguíneas mediante el empleo de fluorocromos. Cuando un fluorocromo es excitado por una fuente de luz láser, adquiere una energía que es emitida en forma de longitud de onda lumínica diferente a la de excitación. El espectro de absorción o excitación es el rango sobre el que un fluorocromo absorbe luz, y el espectro de emisión es el rango sobre el que un fluorocromo emite luz. (Aguilar, 2009)

Debido a que parte de la energía de excitación es absorbida, la luz emitida tiene menor energía, y la diferencia entre la longitud de onda de absorción y de emisión se denomina desviación de Stokes. La fluorescencia es entre 100 y 1000 veces más sensible que la impedancia y cada célula genera una señal luminosa que es recogida por un detector y ampliada para su posterior transformación en datos numéricos.

Citometría de flujo

La citometría de flujo es un método de análisis celular multiparamétrico que permite la medición rápida de ciertas características físicas y químicas de células suspendidas en líquido que producen una señal de forma individual al incidir en una fuente de luz. (Suárez, Valle, & Díaz , 2015)

La ventaja de la citometría de flujo es que al analizar un elevado número de células de forma rápida y con un elevado grado de fiabilidad, proporciona un registro informatizado de los resultados. Además la posibilidad de combinar diferentes procedimientos de análisis celular, como son la impedancia, la dispersión lumínica y la fluorescencia. (Aguilar, 2009)

El impacto de cada célula con el rayo de luz produce señales que corresponden a diferentes parámetros de la célula y que son recogidos por distintos detectores. Estos convierten dichas señales en señales electrónicas que posteriormente serán digitalizadas para permitir la medida simultánea de varios parámetros en una misma célula. (Vives, 2014)

En el momento de realizar las mediciones en el citómetro de flujo, las células deben estar suspendidas en líquido, y son obligadas a pasar alineadas una a una frente a un haz láser mediante un flujo continuo, cada célula, a la vez que dispersa la luz, emite luz fluorescente como consecuencia de la excitación láser a la que es sometida (Figura 2).

Los parámetros comúnmente medidos son:

- Forward scatter (Dispersión frontal de la luz a 2°), valor proporcional al tamaño celular.
- Side scatter (Dispersión de la luz octagonal), proporcional a la cantidad de estructuras granulares o complejidad de la célula.
- Intensidades de fluorescencia a diferentes longitudes de onda.

Los citómetros de flujo están formados por complejos sistemas fluidos, detectores electrónicos, convertidores analógico-digitales y, computadoras. Los sistemas ópticos permiten el enfoque láser en un haz con un diámetro reducido para impactar sobre el menor número de partículas posibles simultáneamente.

El sistema de fluido permite un enfoque hidrodinámico de flujo celular hasta conseguir el alineamiento de las partículas o células, y en los separadores celulares o “cell sorters”, se produce una rotura del flujo en gotas de tamaño uniforme para conseguir la separación de células individuales.

El sistema electrónico se encarga de la cuantificación de los destellos de fluorescencia y de la luz dispersada y bajo el control de la computadora, se consigue la carga electrónica de las gotas que contienen las células de interés para poder someterlas a deflexión. (Barrera, 2014)

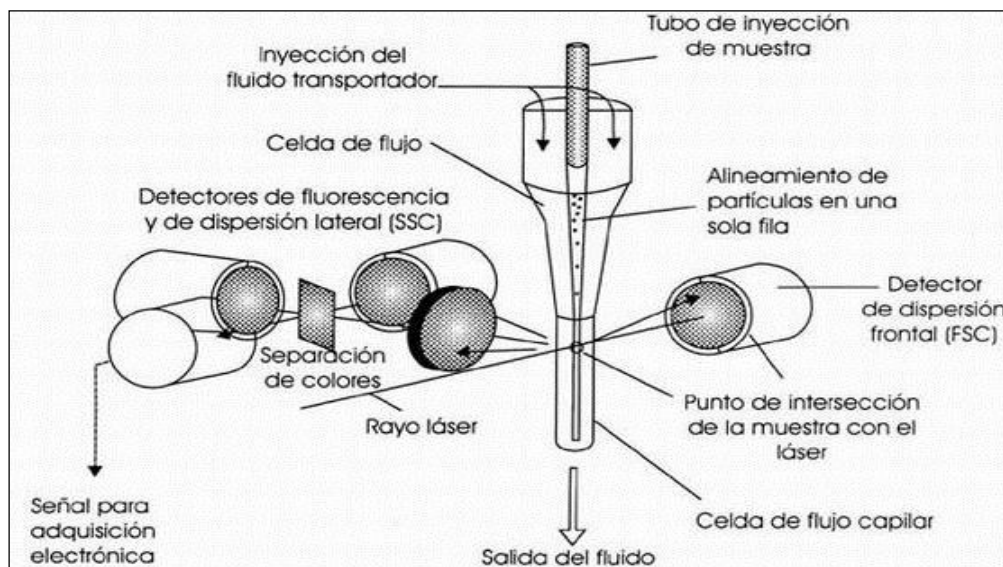


Figura 2 Principio general citometría de flujo
Fuente: (Elisa Drago, 2012)

2.3 Marco conceptual

El presente glosario fue consultado de la parte 1, acápite 3: “Términos y definiciones” de la Norma NTE-ISO 15189:2012.

Acreditación: Procedimiento mediante el cual un organismo autorizado da reconocimiento formal que una organización o individuo es competente para llevar a término tareas específicas.

Certificación: Procedimiento mediante el cual una tercera parte da una garantía que un producto, proceso o servicio es conforme con unos requisitos especificados.(

Individuo de referencia: Individuo seleccionado con fines de comparación mediante unos criterios definidos en cada caso.

Intervalo de referencia: Intervalo de la distribución de referencia que queda comprendido entre los límites de referencia, incluyéndolos a ambos.

Límites de referencia: Aquellos valores de la distribución de referencia que excluyen, con una probabilidad determinada, una fracción de dicha distribución. Se establecen de la distribución y son descriptivos de los valores de referencia.

Muestra de referencia: Subconjunto de la población de referencia constituido por el número adecuado de individuos para que sea representativo de dicha población de referencia.

Población de referencia: Conjunto de todos los posibles individuos de referencia.

Valor de referencia: Valor obtenido por la medición de una magnitud en el laboratorio en un individuo de referencia que forma parte de la muestra de referencia.

Valores observados: Valores obtenidos por medición de una magnitud en un individuo determinado, para sustentar una decisión médica, pudiendo ser comparado con los valores, distribuciones, límites o intervalos de referencia.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo transversal; descriptivo porque se va a recolectar información sin manipular las variables o intervenir en el paciente y transversal porque se realizará la toma de muestras sanguíneas y la determinación de la biometría hemática en un solo momento en el tiempo.

3.2 Población

La población objetivo se tomó en base a las recomendaciones dadas por CLSI en su guía EP28-A3C. La población corresponde a individuos aparentemente sanos, hombres y mujeres de 18 a 64 años de edad, donantes que acudieron al Banco de Sangre del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, en el mes de diciembre del año 2016.

3.3 Muestra y tamaño de la muestra

La muestra requerida de acuerdo a los lineamientos de la CLSI para verificación de los valores de referencia es de 20 individuos para cada criterio de partición, por lo que se conformaron tantos grupos como criterios de partición se establecieron para la verificación de los valores de referencia de los distintos parámetros que comprende la

biometría hemática. Los individuos aparentemente sanos que participaron en el estudio fueron aquellos que luego de conocer el estudio, los objetivos, posibles riesgos y los mecanismos utilizados para asegurar la confidencialidad de los datos previo a la toma de muestra, de forma libre y voluntaria participaron en la investigación y firmaron el consentimiento informado. (Anexo 2)

3.3.1 Criterios de inclusión

Los individuos aparentemente sanos que participaron en el estudio debieron cumplir con los siguientes criterios:

- Hombres y mujeres.
- Mayores de 18 años y menores de 65 años.
- Residentes en Quito al menos los 5 últimos años.
- Personas que se consideran mestizas.
- Individuos que hayan sido aceptados como donantes de sangre.
- Aquellos que libre y voluntariamente firmaron el consentimiento informado.
- Donantes que completaron el cuestionario con información personal, medidas antropométricas, historial médico personal y familiar.

3.3.2 Criterios de exclusión

Aquellos individuos que presentaron una o más de las siguientes características fueron excluidos de la muestra:

- Mujeres embarazadas y en período de lactancia.
- Individuos que presentaron enfermedades agudas, crónicas, autoinmunes, hereditarias o estados de salud que alteran los parámetros de la biometría hemática.
- Individuos que al momento estaban en tratamiento con quimioterapia.
- Individuos cuyo trabajo no implique exposición a contaminantes que alteren los parámetros hemáticos (gasolineras, fábrica de pinturas, industria química,

productos de limpieza, reparación de automotores, vendedores ambulantes, vigilantes de tránsito entre otros).

- Individuos de raza negra o arios.
- Individuos que sean rechazados como donante de sangre.
- Mujeres que hayan presentado su periodo de menstrual en la semana anterior o al momento de la toma de muestra.
- Individuos que consuman drogas de uso o abuso.
- Individuos que ingieran anticonceptivos orales, antibióticos, vitaminas, corticosteroides, esteroides anabólicos o aspirina.
- Fumadores.
- Individuos con sobrepeso.
- Individuos que no hayan dormido al menos 6 horas antes de la toma de la muestra sanguínea.
- Individuos que hayan ingerido alcohol 48 horas previas a la toma de la muestra.
- Individuos que hayan realizado ejercicio físico veinte y cuatro horas previas a la obtención de la muestra.
- Individuos con presiones arteriales inferiores o superiores a la considerada normal: 120/80.

3.3.3 Criterios de partición

Los criterios de partición propuestos en el estudio luego de la revisión bibliográfica fueron el sexo y la edad tomando en cuenta que diversos factores biológicos como el peso, la altura y el metabolismo contribuyen a que exista diferencia significativa entre hombres y mujeres en los parámetros analizados en la biometría hemática.

3.3.4 Procedimiento para recolección de datos

Para la recolección de datos se establecieron dos fases:

Fase 1: Obtención de permisos de las Instituciones

Para el presente estudio se realizaron solicitudes de autorización a dos Instituciones de salud: la primera a un laboratorio privado de la ciudad de Quito, lugar en que se procesaron las muestras biológicas requeridas para la elaboración de este trabajo. (Anexo 3)

La segunda autorización fue solicitada al Banco de Sangre del Hospital Carlos Andrade Marín, para la obtención de muestras sanguíneas a donantes que acudieron a esta institución durante el mes de diciembre de 2016. (Anexo 4)

Fase 2: Selección de participantes del estudio

Los individuos que fueron seleccionados como donantes en el Banco de Sangre del HCAM, fueron catalogados como posibles participantes. Inicialmente se analizó la encuesta proporcionada por HCAM, de la cual se obtuvo información (Anexo 5) y se les proporcionó una explicación sobre la finalidad del estudio y los acuerdos para asegurar la confidencialidad de la información; se les solicitó que libre y voluntariamente participen en el estudio y si están de acuerdo firmen el consentimiento informado (Anexo 2).

De aceptar participar, se aplicó una encuesta (Anexo 6) para saber su condición y establecer si cumple o no con los criterios de inclusión con respecto a las variables sociodemográficas, sus antecedentes personales y familiares médicos. (Anexo 7)

Adicionalmente, se verificaron los resultados de las pruebas de búsqueda de enfermedades infecciosas que se realizan en el laboratorio de Inmunohematología del HCAM.

3.3.5 Procedimiento para toma de muestra sanguínea

Con el fin de garantizar un procedimiento pre-analítico óptimo se tomaron en cuenta procedimientos estandarizados y lineamientos técnicos para el control de calidad en cuanto se refiere a la obtención identificación, transporte y almacenamiento de las muestras que permitieron prevenir posibles errores durante esta etapa.

3.3.5.1 Material

- Tubos (3 mL), VD Vacutainer, anticoagulante EDTA K₂
- Gradillas plásticas capacidad 50 tubos.
- Cápsula Vacutainer.
- Agujas BD para toma múltiple, 21G x 38 mm.
- Torundas con alcohol (Swabs).
- Curitas.

3.3.5.2 Procedimiento para recolección de muestra sanguínea

Una vez culminada la donación sanguínea, se procedió con la venopunción en el brazo contrario del donante, siguiendo un procedimiento estandarizado que lleva el laboratorio clínico privado y tomando en cuenta las precauciones de bioseguridad tanto para el paciente como para el analista, el procedimiento se detalla a continuación:

- Preparar el material para la extracción sanguínea.
- Seleccionar la vena más adecuada para la venopunción.
- Colocar el torniquete 10 cm arriba de la vena seleccionada para el proceso.
- Realizar la asepsia con alcohol en la zona seleccionada realizando movimientos centrípetos.
- Puncionar la piel con el bisel hacia arriba, realizando un suave y rápido movimiento. La aguja se introduce con un ángulo de 10 a 20 grados.
- Llenar el tubo por completo, para respetar la relación sangre/anticoagulante.
- Retirar el tubo de la cápsula, y agitar por inversión de 2 a 8 veces.
- Retirar la aguja rápidamente de la piel y pedir al paciente que realice presión en el área con un algodón.
- Eliminar la aguja en los desechos cortopunzantes.

3.3.5.3 Identificación y codificación de la muestra

Las muestras recolectadas se ordenaron y rotularon con nombre completo y edad, y se etiquetaron con papel adhesivo de color verde (hombres) y amarillo (mujeres).

Posteriormente se ingresó al sistema informático “SaviaLab” la información de las muestras de individuos que cumplieran con todos los requerimientos previamente mencionados para la realización del estudio, obteniendo la codificación interna para el procesamiento de las muestras sanguíneas y asegurando la confidencialidad de la información.

3.3.5.4 Transporte y almacenamiento de las muestras

Las muestras obtenidas se almacenaron a temperatura ambiente durante las horas previas (máximo 3 horas) a su transporte al laboratorio clínico privado.

Las muestras sanguíneas fueron transportadas en cadena de frío mediante el uso de un mini congelador portátil (cooler), manteniendo una temperatura entre 2-8°C. Se tomó la temperatura al salir del Banco de Sangre del HCAM y al llegar al laboratorio clínico, obteniendo mediciones óptimas. El procesamiento de las muestras no fue posterior a las 4 horas luego de recolectada la muestra.

3.4 Procedimientos de laboratorio – biometría hemática

Las muestras que se mantuvieron en refrigeración fueron dejadas por treinta minutos para que tomen la temperatura ambiente luego de lo cual se las colocó en un agitador el tiempo necesario para su homogenización.

3.4.1 Materiales, reactivos y equipos

Los insumos que se utilizaron para el procesamiento de la prueba biometría hemática fueron los siguientes:

Materiales:

- Gradillas plásticas capacidad 50 tubos.
- Placas.
- Capilares.
- Portaobjetos.

Reactivos de la casa comercial Roche

- Cellpack - 20 L
- Stromatolyser-4DL - 5L
- Stromatolyser-4DS -42ml
- Sulfolyser -500 ml
- Stromatolyser-FB -5L
- Controles hematológicos, nivel 1, CHECK (XE) 4.5 ml
- Controles hematológicos nivel 2, CHECK (XE) 4.5 ml
- Controles hematológicos nivel 3, CHECK (XE) 4.5 ml

Equipos:

- Refrigerador Durex de 2°- 8°C y congelador a -2°C.
- Agitador OSS – MR-IV, ALL MIXE, XC-324.
- Analizador hematológico Sysmex XT-2000i de Roche.
- Microscopio binocular Amscope B1200c

3.4.2 Rechazo de muestras

Toda muestra biológica que presentó las siguientes alteraciones fue rechazada y reemplazada por una nueva muestra o un nuevo individuo que cumplió los criterios de inclusión para el estudio.

Los motivos de rechazo de muestras biológicas que se tomaron en cuenta para el estudio fueron:

- Muestras hemolizadas.
- Muestras mal etiquetadas.
- Presencia de coágulos.
- Volumen de muestra sanguínea insuficiente o en exceso para la cantidad de anticoagulante.

Además se tomaron en cuenta los valores atípicos, es decir aquellas muestras que en alguno de sus parámetros presentaron un valor considerado alejado del conjunto de datos

obtenidos de las muestras sanguíneas seleccionadas. Esto determinó el reemplazo de este individuo por otro que cumplió los criterios de inclusión.

3.4.3 Procedimiento para realización de biometría hemática

El análisis de las muestras sanguíneas se realizó de acuerdo al procedimiento establecido por el laboratorio clínico privado donde se realizó el estudio:

- Prender el autoanalizador Sysmex XT-2000i y preparar el interfaz.
- Chequear el estado de los reactivos.
- Realizar el mantenimiento diario del equipo.
- Ejecutar la limpieza y retiro de coágulos de mangueras internas.
- Revisar que no existan alarmas en el equipo.
- Pasar los controles en sus tres niveles alto, medio y bajo.
- Agitar las muestras.
- Colocar las muestras en los soportes para muestras (racks).
- Seleccionar el modo de procesamiento en el computador, manual o colectivo.
- Ejecutar y esperar hasta que los resultados se muestren en el ordenador.

3.5 Control de calidad interno y externo para biometría hemática

Para garantizar la calidad en cada una de las mediciones realizadas en el equipo Sysmex XT-2000i, y evitar errores pre-metrológicos, se verificó el control de calidad interno y externo del equipo.

Control interno: el laboratorio clínico privado, lugar donde fueron procesadas las muestras, diariamente corre tres controles de distintos niveles (bajo, normal y alto) previo al análisis de sus muestras.

Los días en que fueron procesadas las muestras en el autoanalizador Sysmex XT-2000i, se verificó que los resultados de cada control se encuentren dentro de la primera desviación estándar y que no incumplan las reglas de control establecidas por el laboratorio. (Anexo 8)

En los días de procesamiento de muestras, el control de calidad fue aceptable.

Control externo: el laboratorio clínico utiliza el sistema MLE para la verificación externa de calidad del área de hematología, mismo que está conformado por 3 ciclos anuales, cuando las muestras biológicas del estudio fueron procesadas el laboratorio verificaba el último ciclo del año satisfactoriamente. (Anexo 9)

Verificación del método: se constató que el método del autoanalizador Sysmex XT-2000i constase con la verificación previa que garantizó que el método empleado y el control de calidad interno estaban controlados. (Anexo 10)

3.6 Codificación de variables y base de datos

La información obtenida desde el autoanalizador Sysmex XT 2000i se trasladó a una hoja electrónica Excel para organizar los datos. La base de datos está conformada por los resultados de las 40 muestras de biometría hemática completas que fueron aceptadas para el procesamiento y de los datos anexos recolectados para este estudio.

Se dividieron los datos de acuerdo al sexo de cada participante, se registró el código interno otorgado por el laboratorio, la edad, y el resultado obtenido para cada parámetro de la biometría hemática. Para el procesamiento de datos en el programa SPSS se le otorgó el número 1, a los individuos hombres y el número 2 para las mujeres.

3.7 Análisis estadístico

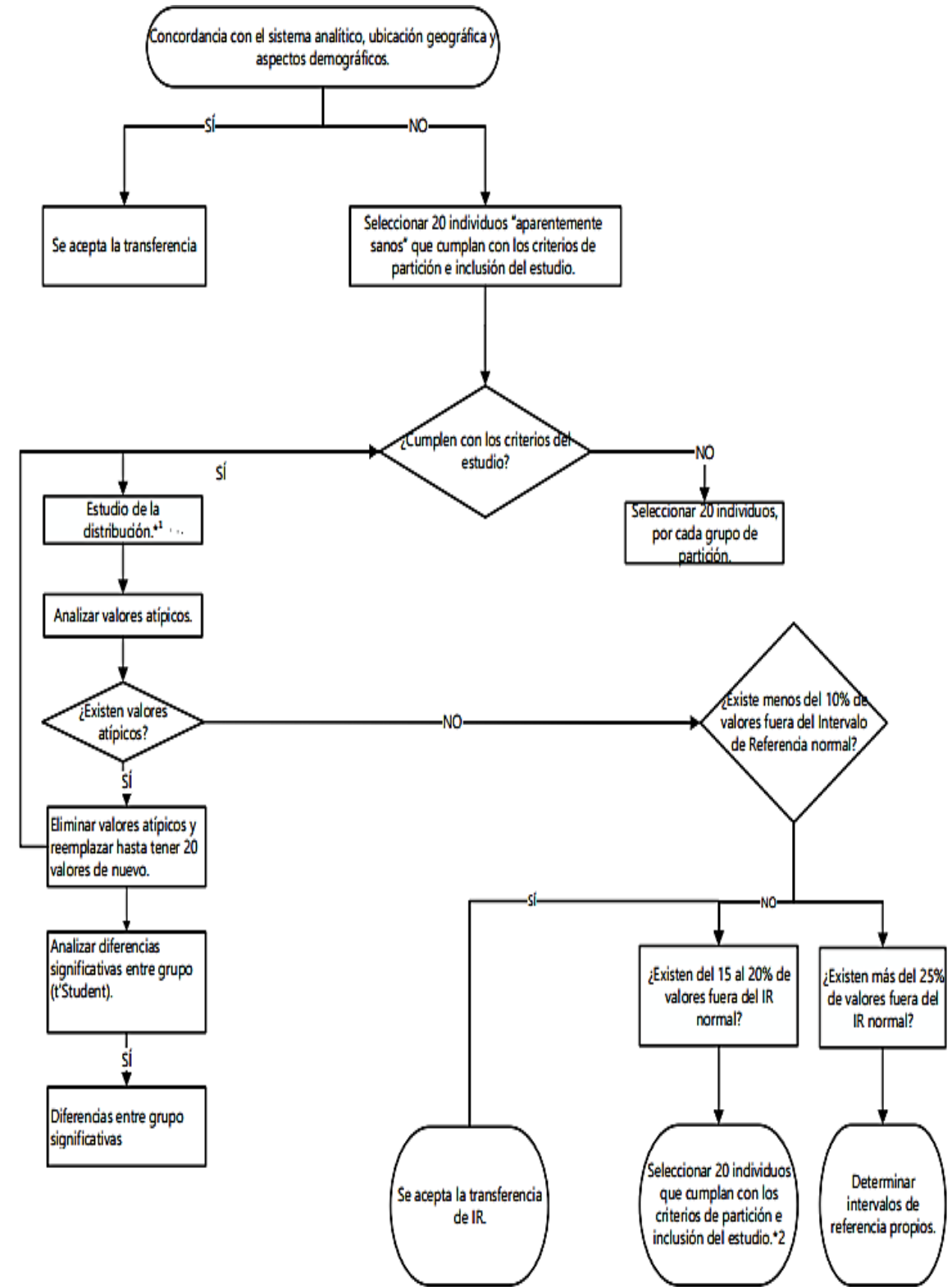
Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20, en este se realizó la estadística descriptiva:

- Descripción de las variables cualitativas: sexo y edad por rangos.
- Para las variables cuantitativas (eritrograma, leucograma y plaquetograma así como los valores estimados) de la biometría hemática a través de medidas de resumen: media, mediana, rango, mínimo y máximo y de dispersión.
- Para determinar la normalidad de la distribución se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para un alfa de 0,05.

- Para determinar los valores atípicos se utilizó la prueba de Dixon para un alfa de 0,05.
- Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en los criterios de partición seleccionados, sexo y edad, se utilizó el test t´ Student para un alfa de 0,05.

Para la verificación de los intervalos de referencia proporcionados por la casa comercial y la comprobación de la transferencia o no de estos al laboratorio se siguió el siguiente Algoritmo:

Figura 3 Algoritmo de verificación/transferencia de valores de referencia



Nota: *2 luego de la seleccionar los 20 individuos reinicio el proceso en 1.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 Estadística descriptiva

Se realizó la estadística descriptiva de los diferentes parámetros contemplados en la biometría hemática y la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, para hombres (Tabla 4) y para mujeres (Tabla 6).

4.1.1 Estadística descriptiva de resultados de biometría hemática en hombres

En el grupo de hombres, de acuerdo a la prueba de normalidad Shapiro-Wilk, la mayoría de parámetros analizados en la biometría hemática mostraron una distribución paramétrica, a excepción de basófilos y eosinófilos cuya distribución fue no paramétrica al 95% de confianza, significativa para el primer caso y altamente significativa para el segundo. (Ver Tabla 4 y el Anexo 11)

Tabla 4*Estadística descriptiva de parámetros de la biometría hemática en hombres*

Parámetro	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk)
WBC (10 ³ /μL)	20	4,04	9,90	6,36	1,63	0,079 ^{ns}
RBC (10 ⁶ /μL)	20	4,61	6,09	5,50	0,39	0,668 ^{ns}
HCT (%)	20	40,90	53,70	47,72	2,77	0,246 ^{ns}
Hb (g/dL)	20	14,50	18,20	16,33	0,93	0,912 ^{ns}
PLT (10 ³ /μL)	20	150,00	371,00	255,30	53,55	0,947 ^{ns}
Segmentados (%)	20	48,10	70,10	55,85	5,83	0,317 ^{ns}
Basófilos (%)	20	0,20	0,80	0,39	0,16	0,028*
Eosinófilos (%)	20	0,60	6,40	2,09	1,35	0,005**
Monocitos (%)	20	4,70	10,60	7,56	1,58	0,967 ^{ns}
Linfocitos (%)	20	21,50	43,60	34,10	5,97	0,887 ^{ns}

Nota: ns: no significativo, * diferencias estadísticamente significativas, ** diferencias altamente significativas. **WBC:** Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario.

Al encontrar en los dos parámetros una distribución no paramétrica se realizó la prueba de Dixon ($p \leq 0.05$) para detectar posibles valores atípicos y conocer si debido a estos datos la distribución se presentaba sesgada, el resultado de esta prueba se detalla en la sección 4.2.1. Luego de eliminar los valores atípicos encontrados (dos individuos de referencia) se completó la muestra con dos nuevos individuos que cumplieron los criterios del estudio y se volvió a realizar la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si la distribución era paramétrica o no. (Tabla 5)

Tabla 5*Estadística descriptiva de parámetros de la biometría hemática Post-limpieza en 20 hombres*

Parámetro	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	20	4,04	9,61	6,22	1,44	0,167 ^{ns}
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	20	5,01	6,09	5,57	0,30	0,753 ^{ns}
HCT (%)	20	45,60	53,70	48,15	2,23	0,050 ^{ns}
Hb (g/dL)	20	15,20	18,20	16,41	0,83	0,339 ^{ns}
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	20	150,00	371,00	251,10	50,95	0,819 ^{ns}
Segmentados (%)	20	48,10	62,90	55,06	4,73	0,315 ^{ns}
Basófilos (%)	20	0,20	,70	0,37	0,13	0,061 ^{ns}
Eosinófilos (%)	20	0,60	3,60	1,87	0,89	0,306 ^{ns}
Monocitos (%)	20	4,70	10,60	7,57	1,66	0,876 ^{ns}
Linfocitos (%)	20	27,60	43,60	35,13	5,03	0,293 ^{ns}

Nota: ns: no significativa. **WBC:** Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario.

De acuerdo a los datos obtenidos la distribución esta vez fue normal para cada uno de los parámetros hematológicos en el grupo de hombres.

4.1.2 Estadística descriptiva de resultados de biometría hemática en mujeres

De acuerdo a la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para el grupo de mujeres, todos los parámetros analizados en la biometría hemática mostraron una distribución paramétrica, para un intervalo de confianza del 95%. (Ver Tabla 6)

Tabla 6*Estadística descriptiva de parámetros de la biometría hemática en mujeres*

Parámetro	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	20	4,64	9,06	6,60	1,11	0,805 ^{ns}
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	20	3,90	5,56	4,87	0,36	0,672 ^{ns}
HCT (%)	20	38,00	45,80	42,44	2,03	0,868 ^{ns}
Hb (g/dL)	20	12,70	15,40	14,07	0,80	0,523 ^{ns}
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	20	215,00	393,00	288,25	44,19	0,646 ^{ns}
Segmentados (%)	20	45,90	64,30	55,34	5,23	0,848 ^{ns}
Basófilos (%)	20	0,10	0,90	0,42	0,20	0,397 ^{ns}
Eosinófilos (%)	20	0,80	4,00	2,28	1,07	0,093 ^{ns}
Monocitos (%)	20	3,60	10,80	6,09	1,84	0,154 ^{ns}
Linfocitos (%)	20	24,90	46,50	35,86	6,10	0,779 ^{ns}

Nota: ns: no significativa. **WBC:** Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario.

4.2 Detección de valores atípicos

El CLSI recomienda para una verificación satisfactoria de intervalos de referencia trabajar con una muestra homogénea y representativa de la población en estudio, detectando y eliminando valores atípicos o aberrantes de la muestra.

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


Luego de comprobar que la distribución de los valores en los 20 hombres que conformaron la muestra era de tipo no paramétrico se procedió a realizar la prueba de Dixon –Reed, detectando cinco valores atípicos, uno corresponde a un valor alto en % de basófilos y otro en el % de eosinófilos para diferentes individuos, confirmando la distribución no paramétrica. A estos valores atípicos se añaden otros tres detectados en prueba de Dixon, HCM y VCM para el sujeto con un valor típico para el % basófilos y el otro para el HCT que corresponde al sujeto con un valor aberrante en eosinófilos. (Ver Tabla 7).

Tabla 7

Valores atípicos de la biometría hemática en hombres

CÓDIGO	EDAD	WBC	RBC	HCT	HGB	VCM	HCM	CHCM	PLT	MPV	SEG	BASOF	EOS	MON	LINF
		(10 ³ /μL)	(10 ⁶ /μL)	(%)	(g/dL)	fL	pg	g/dL	(10 ³ /μL)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
P246151	20	6,25	5,76	49	16,8	85,1	29,2	34,3	371	13,6	57,4	0,5	3,2	8,8	30,1
P246520	24	6,03	5,82	49,9	17,8	85,7	30,6	35,7	230	13,3	50,8	0,5	3,6	5,5	39,6
P246161	30	6,59	5,61	48,9	16,8	87,2	29,9	34,4	223	12,8	55,6	0,3	0,6	8,3	35,2
P246152	31	8,35	6,09	53,7	17,7	88,2	29,1	33	225	14,2	62,9	0,4	2,3	4,7	29,7
P246157	33	5,44	5,38	46,5	15,8	86,4	29,4	34	150	13,6	48,1	0,2	2,2	5,9	43,6
P246504	33	5,8	6,05	47,8	16,5	79	27,3	34,5	314	14,5	48,8	0,2	1,7	7,4	41,9
P246500	35	4,99	5,23	47	16,2	89,9	31	34,5	221	12,4	50,7	0,4	1,2	7,6	40,1
P246506	35	6,32	5,7	48,8	16,7	85,6	29,3	34,2	277	13	56,6	0,3	2,1	7	34
P246498	36	8,57	5,73	49,4	16,9	86,2	29,5	34,2	257	12,6	62,1	0,5	3	5,6	28,8
P246154	37	4,62	5,01	45,7	15,2	91,2	30,3	33,3	239	13,3	60,7	0,4	0,6	8,2	30,1
P246156	39	4,04	5,17	45,6	15,5	88,2	30	34	243	13,4	50	0,2	1,7	9,7	38,4
P246172	42	9,61	5,96	52,4	18,2	87,9	30,5	34,7	294	13,3	60	0,3	2,8	9,3	27,6
P246490	44	6,15	5,57	45,7	15,7	82	28,2	34,4	318	13,5	54,7	0,7	1,8	7,5	35,3
P246176	45	5,77	5,72	49,6	16,9	86,7	29,5	34,1	208	12,8	57	0,5	0,7	10,6	31,2
P246149	46	5,64	5,07	45,6	15,3	89,9	30,2	33,6	280	13,4	57,5	0,4	2	6,6	33,5
P246986	52	4,97	5,62	48,9	16,4	87	29,2	33,5	232	13,4	51,7	0,4	1	9,9	37
P246881	58	9,9	5,04	40,9	14,5	81,2	28,8	35,5	325	13,1	61	0,3	6,4	6,5	25,8
P246159	60	6,51	5,48	46,9	16	85,6	29,7	34,1	268	14,6	52,9	0,3	2,3	8,4	36,1
P246993	64	7,11	4,61	46,2	15,7	100,2	34,1	34	265	12,6	70,1	0,8	0,6	7	21,5
P246979	64	4,46	5,32	45,8	15,9	86,1	29,9	34,7	166	13,2	48,4	0,2	2	7	42,4
P		0,6 ^m	0,49 ^m	0,028*	>0,6 ^m	0,01*	0,002*	0,09 ^m	0,378 ^m	0,1 ^m	0,27 ^m	0,043*	0,015*	>0,6 ^m	0,58 ^m

Nota: ns: no significativo, * diferencias estadísticamente significativas ** diferencias altamente significativas.

 : Valor atípico

4.2.2 Tratamiento de valores atípicos en el grupo de hombres

Para el manejo de los valores atípicos hallados en el grupo de hombres, se procedió a sustituir los dos individuos identificados como poseedores de valores atípicos por otros dos individuos registrados en la base de datos que cumplieran con los criterios de inclusión, y firmaron el consentimiento informado. (Tabla 8)

La prueba de Dixon-Reed fue empleada una vez más para determinar valores atípicos en cada uno de los parámetros de esta nueva muestra. Tal como se aprecia en la Tabla 8 todos los parámetros hematológicos para el test de Dixon-Reed presentan valores p mayores a 0.05, por lo tanto se asume que no se encuentran valores atípicos en esta nueva corrida de datos.

Tabla 8
Reemplazo de valores atípicos en hombres

CÓDIGO	WBC	RBC	HCT	HGB	VCM	HCM	CHCM	PLT	MPV	SEG	BAS	EOS	MON	LIN
	(10 ³ /μL)	(10 ⁶ /μL)	(%)	(g/dL)	fL	pg	g/dL	(10 ³ /μL)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
P246151	6,25	5,76	49	16,8	85,1	29,2	34,3	371	13,6	57,4	0,5	3,2	8,8	30,1
P246520	6,03	5,82	49,9	17,8	85,7	30,6	35,7	230	13,3	50,8	0,5	3,6	5,5	39,6
P246161	6,59	5,61	48,9	16,8	87,2	29,9	34,4	223	12,8	55,6	0,3	0,6	8,3	35,2
P246152	8,35	6,09	53,7	17,7	88,2	29,1	33	225	14,2	62,9	0,4	2,3	4,7	29,7
P246157	5,44	5,38	46,5	15,8	86,4	29,4	34	150	13,6	48,1	0,2	2,2	5,9	43,6
P246504	5,8	6,05	47,8	16,5	79	27,3	34,5	314	14,5	48,8	0,2	1,7	7,4	41,9
P246500	4,99	5,23	47	16,2	89,9	31	34,5	221	12,4	50,7	0,4	1,2	7,6	40,1
P246506	6,32	5,7	48,8	16,7	85,6	29,3	34,2	277	13	56,6	0,3	2,1	7	34
P246498	8,57	5,73	49,4	16,9	86,2	29,5	34,2	257	12,6	62,1	0,5	3	5,6	28,8
P246154	4,62	5,01	45,7	15,2	91,2	30,3	33,3	239	13,3	60,7	0,4	0,6	8,2	30,1
P246156	4,04	5,17	45,6	15,5	88,2	30	34	243	13,4	50	0,2	1,7	9,7	38,4
P246172	9,61	5,96	52,4	18,2	87,9	30,5	34,7	294	13,3	60	0,3	2,8	9,3	27,6
P246490	6,15	5,57	45,7	15,7	82	28,2	34,4	318	13,5	54,7	0,7	1,8	7,5	35,3
P246176	5,77	5,72	49,6	16,9	86,7	29,5	34,1	208	12,8	57	0,5	0,7	10,6	31,2
P246149	5,64	5,07	45,6	15,3	89,9	30,2	33,6	280	13,4	57,5	0,4	2	6,6	33,5
P246986	4,97	5,62	48,9	16,4	87	29,2	33,5	232	13,4	51,7	0,4	1	9,9	37
W6018	7,9	5,73	47,8	15,9	83,4	28,8	34,5	261	13,5	60,5	0,4	2	8,2	28,9
P246159	6,51	5,48	46,9	16	85,6	29,2	34,1	268	14,6	52,9	0,3	2,3	8,4	36,1
W6048	6,31	5,44	48	16	88,2	29,4	33,3	245	13,5	54,9	0,3	0,6	5,2	39
P246979	4,46	5,32	45,8	15,9	86,1	29,9	34,7	166	13,2	48,4	0,2	2	7	42,4
P:	0.6 ^{ns}	0.6 ^{ns}	0.067 ^{ns}	0.6 ^{ns}	0.19 ^{ns}	0.074 ^{ns}	0.163 ^{ns}	0.342 ^{ns}	0.1 ^{ns}	0.6 ^{ns}	0.202 ^{ns}	0.6 ^{ns}	0.6 ^{ns}	0.6 ^{ns}

○ : Datos reemplazados

Nota: ns: no significativo, * diferencias estadísticamente significativas ** diferencias altamente significativas

4.3 Criterios de partición de la muestra

El estudio contempló dos criterios de partición, sexo y edad, esta última con dos subgrupos, los resultados de la biometría hemática fueron sometidos a análisis estadísticos cuyos resultados se exponen a continuación.

4.3.1 Sexo

Con la finalidad de determinar si el sexo es un criterio de partición de la población para la verificación de valores o intervalos de referencia, se utilizó la prueba t' Student para muestras datos pareados para un α 0.05. Los resultados se resumen en la Tabla 9 y Tabla 10.

Tabla 9

Comparación de medias de contajes celulares e índices eritocitarios por sexo

Parámetro	Sexo	Media (%)	t Student (p)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	6,21	0,352 ^{ns}
	Mujer	6,59	
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	Hombre	5,57	0,000**
	Mujer	4,83	
HCT (%)	Hombre	48,15	0,000**
	Mujer	42,44	
Hb (g/dL)	Hombre	16,41	0,000**
	Mujer	14,07	
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	Hombre	251,10	0,018**
	Mujer	288,25	
VCM (fL)	Hombre	86,47	0,237 ^{ns}
	Mujer	88,07	
HCM (pg)	Hombre	29,52	0,940 ^{ns}
	Mujer	29,71	
CHCM (g/dL)	Hombre	34,15	0,000**
	Mujer	33,14	
VPM (%)	Hombre	10,38	0,584 ^{ns}
	Mujer	10,54	

Nota: ns:*=no existe diferencia significativa; *= existen diferencias significativas;

=: existen diferencias altamente significativas. **WBC: Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario, **VCM:** Volumen Corpuscular Medio, **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media, **CHCM:** Concentración Hemoglobina Corpuscular Media, **VPM:** Volumen Plaquetario Medio.

Tabla 10*Comparación de medias de fórmula leucocitaria por sexo*

Parámetro	Sexo	Media (%)	t'Student (p)
Segmentados	Hombre	55,06	0,860 ns
	Mujer	55,34	
Basófilos	Hombre	0,37	0,362 ns
	Mujer	0,42	
Eosinófilos	Hombre	1,87	0,196 ns
	Mujer	2,28	
Monocitos	Hombre	7,57	0,011**
	Mujer	6,09	
Linfocitos	Hombre	35,12	0,678 ns
	Mujer	35,86	

Nota: ns:*=no existe diferencia significativa; *= existen diferencias significativas;

**=: existen diferencias altamente significativas

De acuerdo a la prueba estadística t'Student empleada en este estudio, el sexo debe ser considerado un criterio de partición para la obtención de intervalos de referencia de los parámetros de la biometría hemática, al obtener valores de p que muestran diferencias altamente significativas ($p < 0.0001$) entre los dos grupos estudiados en más de un parámetro.

4.3.2 Edad

Para determinar si la edad es un criterio de partición en la biometría hemática, se dividió a la muestra en dos grupos:

- Menores a 30 años: individuos de ambos sexos cuyas edades comprendían entre 18 a 30 años de edad cumplidos.
- Mayores a 30 años: individuos de ambos sexos cuyas edades comprendían entre 31 a 64 años de edad cumplidos.

Para cada uno de los parámetros analizados en la biometría hemática se realizó la prueba t`Student para establecer si existen diferencias significativas en los valores medios de los distintos parámetros entre estos grupos de edad.

Los resultados se presentan en la Tabla 11 para comparación de conteaje celular, la Tabla 12 para índices eritrocitarios y la Tabla 13 para la fórmula leucocitaria, que indican que la variable edad no se debe considerar como criterio de partición de la muestra para ningún parámetro de la biometría hemática, puesto que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados.

Tabla 11

Comparación de medias por grupos de edad - conteaje celular

Parámetro	Grupo de edad	Media	t`Student (p)
RBC (10⁶/μL)	Inferior a 30 años	5,15	0,628 ^{ns}
	Mayor a 30 años	5,23	
WBC (10³/μL)	Inferior a 30 años	6,59	0,498 ^{ns}
	Mayor a 30 años	6,30	
PLT (10³/μL)	Inferior a 30 años	289,20	0,058 ^{ns}
	Mayor a 30 años	257,96	
HCT (%)	Inferior a 30 años	44,46	0,256 ^{ns}
	Mayor a 30 años	45,80	
Hb (g/dL)	Inferior a 30 años	14,91	0,269 ^{ns}
	Mayor a 30 años	15,44	

Nota: ns: no significativo. **WBC**: Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC**: Conteo de glóbulos rojos, **HCT**: Hematocrito, **Hb**: Hemoglobina, **PLT**: Recuento plaquetario.

Tabla 12*Comparación de medias por grupos de edad - índices eritrocitarios*

Parámetro	Grupo de edad	Media	t´Student (p)
VCM (fL)	Inferior a 30 años	86,50	0,377 ^{ns}
	Mayor a 30 años	87,74	
HCM (pg)	Inferior a 30 años	29,03	0,071 ^{ns}
	Mayor a 30 años	29,97	
CHCM (g/dL)	Inferior a 30 años	33,58	0,736 ^{ns}
	Mayor a 30 años	33,69	
VPM (%)	Inferior a 30 años	10,45	0,935 ^{ns}
	Mayor a 30 años	10,47	

Nota: ns: no significativo. **VCM:** Volumen Corpuscular Medio, **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media, **VPM:** Volumen Plaquetario Medio **CHCM:** Concentración Hemoglobina Corpuscular Media.

Tabla 13*Comparación de medias entre grupos de edad – fórmula leucocitaria*

Parámetro	Grupo de edad	Media	t´student (p)
Segmentados(%)	Inferior a 30 años	56,72	0,134 ^{ns}
	Mayor a 30 años	54,29	
Basófilos (%)	Inferior a 30 años	0,37	0,541 ^{ns}
	Mayor a 30 años	0,40	
Eosinófilos (%)	Inferior a 30 años	2,17	0,634 ^{ns}
	Mayor a 30 años	2,01	
Monocitos (%)	Inferior a 30 años	6,70	0,740 ^{ns}
	Mayor a 30 años	6,90	
Linfocitos (%)	Inferior a 30 años	34,03	0,199 ^{ns}
	Mayor a 30 años	36,37	

Nota: ns: no significativo

4.4 Transferencia y verificación de intervalos de referencia

De acuerdo al procedimiento propuesto por el CLSI, cada paso en la verificación o en la transferencia de valores o intervalos de referencia implica una decisión y la posibilidad de un nuevo análisis de los datos.

4.4.1 Criterios de aceptación

Para la interpretación de los resultados, la guía CLSI EP28-A3C (Tabla 14) establece que la interpretación consiste en:

- 1 o 2 valores como máximo fuera del rango, esto es máximo el 10% de los datos en estudio, indica que el intervalo propuesto está verificado y puede ser utilizado por el laboratorio.
- 3 o 4 valores fuera del rango (del 15 al 20% de los datos), se tiene que ensayar otro grupo de 20 individuos “aparentemente sanos” que cumplan con los criterios establecidos en el estudio.
- más de 5 valores fuera del rango, equivalente al 25%, el laboratorio deberá establecer sus propios valores o intervalos de referencia.

Tabla 14

Interpretación de resultados para verificación intervalos de referencia

Número de resultados obtenidos fuera del intervalo de comparación	Porcentaje	Acción
≤ 2	10%	Intervalo propuesto verificado
3-4	15-20%	Ensayar 20 individuos nuevamente de cada grupo.
≥ 5	$\geq 25\%$	Establecer intervalos de referencia propio del laboratorio.

4.4.2 Verificación del intervalo de referencia con el laboratorio clínico privado

La verificación de intervalos de referencia de los resultados de la biometría hemática obtenidos de la muestra en estudio y trabajada en el laboratorio clínico privado con los valores que reporta dicho laboratorio se detallan en las Tablas 15 y 16.

Tabla 15

Verificación Intervalos de Referencia para hombres con los utilizados por el Laboratorio Clínico privado

Parámetros	IR laboratorio clínico	Número de datos que salen IR n (%)	Establecer como IR
WBC (10³/μL)	4,5 – 10,0	2 (10%)	Si
RBC (10⁶/μL)	3,5 – 5,5	11 (55%)	No
HCT (%)	38,0 – 54,0	0 (0%)	Si
Hb (g/dL)	12,5 – 17	3 (15%)	No
VCM (fL)	80 - 100	1 (5%)	Si
HCM (pg)	29-33	3 (15%)	No
ADE (%)	11- 16	0 (0%)	Si
PLT (10³/μL)	9,0 - 13	0 (0%)	Si
VPM (%)	150 - 450	0 (0%)	Si
Segmentados (%)	40 – 70	0 (0%)	Si
Basófilos (%)	0,0 – 2,0	0 (0%)	Si
Eosinófilos (%)	1,0 – 5,0	4 (20%)	No
Monocitos (%)	2,0 – 10,0	1 (5%)	Si
Linfocitos (%)	20 - 45	0 (0%)	Si

Nota: IR: intervalo de referencia. **WBC**: Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC**: Conteo de glóbulos rojos, **HCT**: Hematocrito, **Hb**: Hemoglobina, **PLT**: Recuento plaquetario, **VCM**: Volumen Corpuscular Medio, **HCM**: Hemoglobina Corpuscular Media, **ADE**: Ancho de distribución eritrocitaria, **VPM**: Volumen Plaquetario Medio.

Para el grupo de hombres, en cuatro de los parámetros (contaje de glóbulos rojos, Hb, HCM y % de eosinófilos) se encontraron valores fuera de IR utilizado por el laboratorio clínico privado, con el porcentaje más alto para el conteo de glóbulos rojos, el 55%. Esta información direcciona a que el laboratorio obtenga sus propios valores de referencia.

Tabla 16

Verificación intervalos de referencia para mujeres con los utilizados por el laboratorio clínico privado

Parámetros	IR laboratorio de referencia	Número de datos que salen IR n (%)	Establecer como IR
WBC (10³/μL)	4,5 – 10,0	0 (0%)	Si
RBC (10⁶/μL)	3,5 – 5,5	0 (0%)	Si
HCT (%)	38,0 – 54,0	0 (0%)	Si
Hb (g/dL)	12,5 – 17	0 (0%)	Si
VCM (fL)	80 – 100	1 (5%)	Si
HCM (pg)	29-33	8(40%)	No
ADE (%)	11- 16	0 (0%)	Si
PLT (10³/μL)	9,0 – 13	0 (0%)	Si
VPM (%)	150 - 450	0 (0%)	Si
Segmentados (%)	40 – 70	0 (0%)	Si
Basófilos (%)	0,0 – 2,0	0 (0%)	Si
Eosinófilos (%)	1,0 – 5,0	2 (10%)	Si
Monocitos (%)	2,0 – 10,0	1 (5%)	Si
Linfocitos (%)	20 - 45	1 (5%)	Si

Nota: IR: intervalo de referencia. **WBC:** Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario, **VCM:** Volumen Corpuscular Medio, **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media, **ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria, **VPM:** Volumen Plaquetario Medio.

En el grupo de mujeres se obtuvieron 8 valores que superaron el intervalo de referencia y que corresponde al 40% de resultados fuera del intervalo para la HCM, por lo que la norma establece que el laboratorio debe acogerse a obtener sus propios intervalos de referencia.

4.4.3 Verificación de intervalos de referencias propuestos por el Laboratorio de Referencia Nacional

Al comparar los valores obtenidos en la biometría hemática para cada grupo (hombres y mujeres) con los intervalos de referencia proporcionados por un laboratorio nacional de referencia se obtuvieron los resultados presentados en las Tablas 17 y 18

Para el grupo de hombres, 12 parámetros hematológicos de 14 fueron verificados satisfactoriamente, incluyéndose dentro de este grupo los contajes celulares e índices eritrocitarios. Sin embargo, en el caso de los segmentados, se obtuvieron 3 valores fuera del rango establecido; en cuanto a los monocitos, se obtuvieron 6 resultados fuera del rango establecido, por lo que los valores de referencia del laboratorio nacional de referencia no pueden ser transferibles al laboratorio clínico privado de este estudio.

En el grupo de mujeres, 12 parámetros de la biometría hemática fueron verificados satisfactoriamente dentro de los que se encuentran los contajes celulares y los índices eritrocitarios. En la fórmula leucocitaria, se encontraron discrepancias para segmentados y eosinófilos, se obtuvieron 3 y 4 valores respectivamente fuera del rango establecido como criterio de aceptación, valores con los que se debe evaluar nuevamente 20 mujeres aparentemente sanas para conocer si se puede realizar la transferencia de valores de referencia hematológicos del Laboratorio Nacional de Referencia. (Tabla 18)

Tabla 17

Verificación Intervalos de Referencia para hombres con los IR del Laboratorio Nacional de Referencia

Parámetros	IR laboratorio nacional de referencia	Datos fuera del IR n (%)	Establecer como IR
WBC (10³/μL)	4.287-9.870	1 (5%)	Sí
RBC (10⁶/μL)	4.880-6.119	0 (0%)	Sí
HCT (%)	43-53	1 (5%)	Sí
Hb (g/dL)	14.9-18.3	0 (0%)	Sí
VCM (fL)	81-95	1 (5%)	Sí
HCM (pg)	28-33	1 (5%)	Sí
ADE (%)	12.2-14.6	0 (0%)	Sí
PLT (10³/μL)	9-12.3	1 (5%)	Sí
VPM (%)	139-403	0 (0%)	Sí
Segmentados (%)	50-70	3 (15%)	No
Basófilos (%)	0-1	0 (0%)	Sí
Eosinófilos (%)	2-4	2 (10%)	Sí
Monocitos (%)	2-8	6 (30%)	No
Linfocitos (%)	25-40	0 (0%)	Sí

Nota: IR: Intervalo de referencia. **WBC:** Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario, **VCM:** Volumen Corpuscular Medio, **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media, **ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria, **VPM:** Volumen Plaquetario Medio.

Tabla 18

Verificación Intervalos de Referencia para mujeres con el laboratorio nacional de referencia

Parámetros	IR laboratorio nacional de referencia	Datos fuera del IR n (%)	Establecer como IR
WBC (10³/μL)	4320-10421	0 (0%)	Sí
RBC (10⁶/μL)	4274-5452	1 (5%)	Sí
HCT (%)	38-47	0 (0%)	Sí
Hb (g/dL)	12.7-16.2	0(0%)	Sí
VCM (fL)	81-95	2(10%)	Sí
HCM (pg)	28-33	2(10%)	Sí
ADE (%)	12.2-15	1(5%)	Sí
PLT (10³/μL)	154-386	0(0%)	Sí
VPM (%)	9-12.3	0(0%)	Sí
Segmentados (%)	50-70	3(15%)	No
Basófilos (%)	0-1	0(0%)	Sí
Eosinófilos (%)	2-4	4(20%)	No
Monocitos (%)	2-8	0(0%)	Sí
Linfocitos (%)	25-40	0(0%)	Sí

Nota: **IR:** intervalo de referencia, **WBC:** Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario, **VCM:** Volumen Corpuscular Medio, **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media, **ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria, **VPM:** Volumen Plaquetario Medio.

4.4.4 Verificación con intervalos de referencia de estudio publicado

Al verificar los intervalos de referencia obtenidos en la biometría hemática en un estudio realizado por Morales L., en la ciudad de Santiago de Chile en el año 2013, en una muestra de 268 donantes voluntarios de sangre cuyas edades comprendían entre 18 y 63 años de edad, utilizando el contador automatizado Coulter Gen'S, se obtuvieron los siguientes resultados en la comparación con los datos obtenidos en el presente estudio (Tabla 19 y 20):

Tabla 19

Verificación de Intervalos de Referencia para hombres con datos de un estudio publicado

Parámetros	IR laboratorio de referencia	Datos que salen IRn (%)	Establecer como IR
WBC (10³/μL)	4.4-11.5	1 (5%)	Sí
RBC (10⁶/μL)	4.43- 5.93	4 (20%)	No
HCT (%)	41.1-52.7	1 (5%)	Sí
Hb (g/dL)	13.6-17.5	3 (15%)	No
VCM (fL)	83.6-97.8	3 (15%)	No
HCM (pg)	27.5-32.7	1 (5%)	Sí
ADE (%)	12.1-14.3	2 (10%)	Sí
PLT (10³/μL)	137.6-343.7	3 (15%)	No
VPM (%)	6.9-10.9	1 (5%)	Sí
Segmentados(%)	39-70	0 (0%)	Sí
Basófilos (%)	0-1	0 (0%)	Sí
Eosinófilos (%)	0-7	0 (0%)	Sí
Monocitos (%)	2-12	0 (0%)	Sí
Linfocitos (%)	25-43	1 (5%)	Sí

Nota: IR: intervalo de referencia

WBC: Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario, **VCM:** Volumen Corpuscular Medio, **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media, **ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria, **VPM:** Volumen Plaquetario Medio.

Para el grupo de hombres, se verificaron satisfactoriamente 10 de 14 parámetros hematológicos analizados: la fórmula leucocitaria completa, el conteo de glóbulos blancos, plaquetas, hematocrito, hemoglobina corpuscular media y amplitud de hematíes, cuyos resultados indican que menos del 10% de los datos caen por fuera del rango del estudio chileno. Por otra parte, para glóbulos rojos, hemoglobina, volumen corpuscular medio y volumen plaquetario medio no se verificaron los valores de referencia propuestos por el estudio chileno, ya que se obtuvieron de 3 a 4 valores fuera del rango de referencia (15%).

Tabla 20

Verificación Intervalos de Referencia para mujeres con datos de un estudio publicado

Parámetros	IR laboratorio de referencia	Número de datos que salen IR n (%)	Establecer como IR
WBC (10³/μL)	4.5-11.6	0 (0%)	Sí
RBC (10⁶/μL)	3.99-5.27	1 (5%)	Sí
HCT (%)	37.1-46.7	0 (0%)	Sí
Hb (g/dL)	12.1-15.5	0 (0%)	Sí
VCM (fL)	83-98.3	1 (5%)	Sí
HCM (pg)	27.1-32.7	2 (10%)	Sí
ADE (%)	11.6-15%	0 (0%)	Sí
PLT (10³/μL)	151.8-385.1	0 (0%)	Sí
VPM (%)	6.8-10.8 fl	3 (15%)	No
Segmentados (%)	39-70%	0 (0%)	Sí
Basófilos (%)	0-1%	0 (0%)	Sí
Eosinófilos (%)	0-7%	0 (0%)	Sí
Monocitos (%)	2-12%	0 (0%)	Sí
Linfocitos (%)	25-43%	2 (10%)	Sí

Nota: **IR:** intervalo de referencia. **WBC:** Contaje de glóbulos blancos (White Blood Cells), **RBC:** Conteo de glóbulos rojos, **HCT:** Hematocrito, **Hb:** Hemoglobina, **PLT:** Recuento plaquetario, **VCM:** Volumen Corpuscular Medio, **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media, **ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria, **VPM:** Volumen Plaquetario Medio.

Para el grupo de mujeres, 13 parámetros de la biometría hemática fueron verificados satisfactoriamente, se obtuvieron menos del 10% de datos fuera del rango establecido por el estudio chileno. (Ver Tabla 20). Únicamente se obtuvo 3 valores fuera del rango establecido como criterio de aceptación para el volumen plaquetario medio, parámetro que recomienda ser verificado una vez más.

DISCUSIÓN

El estudio de valores de referencia es de gran importancia en el laboratorio clínico pues la determinación de estos valores y de los rangos de referencia permite al médico comparar e interpretar los resultados de los análisis por el laboratorio obtenidos del paciente. Si bien esto se viene realizando desde hace años atrás, es en esta última década que ha tomado relevancia en el país, debido a la implementación de un sistema de gestión de calidad y al deseo de acreditar frente a los organismos nacional e internacionales, por lo que es vital conocer y aplicar las diferentes metodologías de obtención de los mismos de acuerdo a la situación. En esta investigación se utilizó la verificación como método para el uso o no de valores de referencia establecidos por un laboratorio privado en la ciudad de Quito.

Uno de los aspectos claves para la determinación de los valores de referencia es conocer y establecer los criterios de partición, es decir aquellas variables o factores que hacen que los valores de referencia se comporten de una manera diferente en un grupo u otro. La literatura define al sexo como un criterio de partición en un buen número de los analitos cuantificados en las muestras biológicas, y dentro de estos se encuentran los diferentes parámetros que comprende la biometría hemática (Ruiz, 2009). Habitualmente se observan valores hematológicos superiores en hombres en comparación a los valores hematológicos en mujeres, variación atribuida a las diferencias en masa muscular y ósea entre ambos sexos, y a hormonas sexuales masculinas (testosterona) que estimulan mayor producción de células sanguíneas. (Guyton, 2009)

Los resultados del presente estudio mostraron la existencia de diferencias altamente significativas entre hombres y mujeres en el conteo de glóbulos rojos, plaquetas, los valores de hematocrito, hemoglobina, hemoglobina corpuscular media y el porcentaje de monocitos en la fórmula leucocitaria, confirmando la necesidad de tomar en cuenta al sexo como criterio de partición para la mayoría de parámetros analizados en la biometría

hemática. Resultados similares a los de este estudio se hallaron en el estudio realizado por Saenz y colaboradores (Saénz, Narváez, & Cruz, 2009) sobre determinación de intervalos de referencia en un laboratorio de referencia de la ciudad de Quito, el de Morales (Morales, 2013) en el laboratorio clínico del Hospital Félix Bulnes en la ciudad de Santiago de Chile y el de Roshan y colaboradores (Roshan, 2009) en Malasya, con diferencias estadísticamente significativas para los contajes de glóbulos rojos y plaquetas, el hematocrito, la hemoglobina y los índices eritrocitarios, por el contrario para la fórmula leucocitaria no hallaron diferencias significativas, por lo tanto el sexo no fue considerado un criterio de partición para la misma.

Una situación diferente se observa en la determinación de valores de referencia en un estudio realizado en México por Díaz P. y colaboradores (2012), en el que además de las diferencias encontradas en el grupo de hombres y mujeres para los parámetros que contempla la biometría hemática, contajes de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, Hb, Hct e índices hemáticos, reportan por separado, en la fórmula leucocitaria, los porcentajes (valores relativos) de eosinófilos y basófilos, esto es para hombres y mujeres y un solo rango de referencia para cada uno de los siguientes neutrófilos, linfocitos y monocitos, es decir sin diferencia por sexo, sin embargo para los valores absolutos de los diferentes leucocitos no encuentran diferencias significativas entre hombres y mujeres (Díaz, Hernández, & Presno, 2012) . En el presente estudio solo se observaron diferencias significativas en el porcentaje (valor relativo) de los monocitos entre hombres y mujeres.

En la mayoría de los estudios sobre valores de referencia reportan diferencias significativas entre hombres y mujeres para los valores eritrocitarios y número de plaquetas en sangre, que podría ser atribuido a factores hormonales, así las hormonas androgénicas inducen la eritropoyesis mientras que los estrógenos actúan como supresores. En el estudio de Rodriguez y colaboradores (2007) comparan las medias de hombres y mujeres de la serie eritroide determinando que no existen valores únicos para ambos sexos, argumentan su hallazgo debido a la menor cantidad de hemoglobina en mujeres; debido en parte a la estimulación de eritropoyetina mediada por valores bajos de testosterona y además de la pérdida de 0.5 a 1 mg/día de hemoglobina debido al periodo menstrual y que estimula la salida de reticulocitos a la circulación periférica, mientras que en los hombres la presencia de mayor masa muscular exige mayor índice de

oxigenación y por lo tanto reclama mayor flujo sanguíneo, debido a esto la hemoglobina y el número de glóbulos rojos tiende a mantenerse por encima de los límites normales de una mujer. (Sans Sabrafen, 2006) (Rodríguez, Vela, & Rosales, 2007)

El hierro es un micronutriente necesario para la adecuada producción de hemoglobina y solo se absorbe del 5 al 10% de la dieta diaria, es decir entre 0.5 y 1.5 mg, resultando inadecuado para las mujeres. Las reservas de hierro en mujeres son de tan solo cerca de 300 mg y en hombres pueden alcanzar hasta 1000 mg. (Hillman & Bogas, 1990)

Estas diferencias encontradas en los valores de referencia para los subgrupos de hombres y mujeres, y además diversas de acuerdo al estudio, recalca la importancia de considerar otros factores como son el estatus inmunológico, la genética, el medio ambiente, el estilo de vida y realizar estudios en un número mayor de individuos tomando en cuenta los factores extrínsecos e intrínsecos y las diferencias que estos pueden generar en los resultados de los parámetros hemáticos.

En cuanto a la edad, para el grupo investigado de adultos jóvenes y adultos, de 18 a 64 años y coincidiendo con estudios previos (Lazarte, 2007) (Serra, 2012) esta variable no es un criterio de partición para los parámetros que contempla la biometría hemática automatizada. En el estudio publicado por Troussard y colaboradores, al determinar los valores de referencia de la biometría hemática por edad y sexo (16-69 años) se demostró que la edad era un factor independiente para la mayoría de parámetros analizados en la biometría hemática tanto para mujeres como para hombres adultos; la variación para cada parámetro no fue superior a 0,15%, excepto para volumen corpuscular medio; para las mujeres se observó un incremento de este a partir de los 30 años de edad y para los hombres a partir de los 40 años de edad. (Troussard, 2014)

En el estudio realizado por López y colaboradores (2016) en una población mexicana, el autor concluyó que la edad no es un criterio de partición para biometría hemática en adultos, sin embargo en neonatos y niños existen diferencias significativas por grupo de edad para los contajes celulares, hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios, ocasionadas por la producción de células sanguíneas en médula ósea, hasta que en la adolescencia los valores en jóvenes de ambos sexos son casi iguales. (López, 2016)

Llama la atención que el laboratorio clínico privado utilice un solo intervalo de referencia independiente de si se trata de hombres y mujeres, niños y adultos. Si bien en algunos de los estudios mencionados pocos parámetros no muestra diferenciación por sexo (fórmula leucocitaria), si se debería diferenciar el intervalo de referencia por la edad.

Al aplicar el método de verificación para valores de referencia establecido por CLSI, en los datos de la biometría hemática automatizada realizada en un laboratorio clínico privado y obtenidos de los hombres y mujeres adultos donantes del Banco de Sangre del HCAM, y compararlos con los reportados por un Laboratorio de Referencia Nacional, se verificaron satisfactoriamente 11 de 14 parámetros contemplados en la biometría hemática, los 3 parámetros no verificados correspondieron a las frecuencias relativas de la fórmula leucocitaria: segmentados, eosinófilos y monocitos. Los valores de referencia para la fórmula leucocitaria del Laboratorio de Referencia son estrechos y de menor amplitud comparándolo con los valores de referencia utilizados por el laboratorio clínico privado y con los valores reportados en un estudio realizado en una población similar. (Saézn, Narváez, & Cruz, 2009) (Morales, 2013)

El porcentaje de segmentados en hombres y mujeres fue ligeramente superior (0-2%) al reportado por el Laboratorio de Referencia (0-1%). Estas diferencias pueden ser ocasionadas por variaciones fisiológicas que no se pueden detectar al momento de la toma como son situación de estrés, variaciones circadianas y herencia (ancestros) y que no necesariamente pueden ser asociados a situaciones de enfermedad. (Rodríguez & Abrham, 2010)

En el estudio realizado por Félix y colaboradores (2010) en Brasil, además de determinar los valores de referencia y los intervalos de referencia para la biometría hemática, de hombres y mujeres de diferente edad, realizaron análisis de ADN, modelo trihíbrido de contribución ancestral, para establecer si la estructura genética era específica, el resultado fue que el grupo de individuos aparentemente sanos correspondía a un grupo heterogéneo, con diversos ancestros y que esto podría ser la causa de encontrar valores diferentes a los reportados para el país y a las diferencias por sexo. (Félix, 2010)

Los hallazgos más significativos al comparar los valores de referencia obtenidos en esta investigación frente al estudio realizado en Chile (Morales, 2013), fue la no verificación para contajes de glóbulos rojos, hemoglobina, volumen corpuscular medio y volumen plaquetario medio en el grupo de hombres, situación posiblemente originada por los cambios de altitud (Montenegro, 2016), puesto que la altura geográfica en la que viven los sujetos que participaron en ese estudio, en Santiago de Chile, fue a 567 msnm, en tanto que la muestra de sujetos del presente estudio se tomó de habitantes de la ciudad de Quito, ciudad que se encuentra a 2133 msnm.

En el estudio publicado por García y colaboradores (2014) en el cual evalúan los cambios hematológicos en relación a la altura geográfica, indica que el incremento de la cantidad de glóbulos rojos es dependiente de la cantidad de oxígeno, por lo tanto valores de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina muestran ser ligeramente mayores en alturas superiores a la del nivel del mar. (García , 2014)

Resultados similares se encontraron en el estudio realizado por Regalado y Torres (2010), con semejanza entre los valores de referencia obtenidos en la ciudad de Cuenca y los reportados en investigaciones realizadas en Buenos Aires, Argentina, observaron variaciones de alrededor del 25% que fueron distribuidos a la situación geográfica de las 2 ciudades. (Regalado & Torres, 2010)

Pese a las diferencias en la situación geográfica donde fueron realizados los dos estudios, Quito y Santiago Chile, los valores obtenidos en el presente trabajo se desvían menos del IR del estudio de Chile en comparación con los valores obtenidos en el propio laboratorio y el Laboratorio de Referencia.

Gutiérrez y Carrillo (2013) en una revisión sobre volumen plaquetario medio mencionan que puede ocurrir un secuestro esplénico, en el que el volumen plaquetario medio disminuye y que además este analito varía con el tiempo en las muestras anticoaguladas con EDTA K₂. El anticoagulante recomendado para contaje de plaquetas es heparina sódica o a su vez EDTA K₃ el cual presenta menores interferencias. (Gutiérrez & Carrillo, 2013)

En el presente estudio con respecto al volumen plaquetario medio en comparación con los valores obtenidos de los donantes del banco de sangre de la ciudad de Santiago de Chile, los valores tanto de hombres como mujeres sobrepasan el límite inferior de los valores de referencia, hecho que llama la atención ya que es el único analito que no se verifica para la variable sexo en esta comparación, dicha discrepancia puede estar justificada porque en ambos estudios (Chile y el presente) se empleó el anticoagulante EDTA K₃ para la toma de muestras.

La verificación de los valores reportados por el laboratorio clínico no fue satisfactoria, ya que se encontró más del 15% de analitos fuera del intervalo de referencia, con más valores fuera del rango establecido en el grupo de hombres que en el grupo de mujeres, situación originada porque los valores de referencia que se emplean en el laboratorio clínico privado son valores obtenidos de la literatura internacional y de varios estudios recopilados, en los que no se toma en cuenta al sexo como criterio de partición en parámetros hematológicos.

CONCLUSIONES

- La fase pre analítica, es un factor de suma importancia en la determinación de intervalos de referencia, constituye la fase en la que se originan la mayoría de errores (64%). En este estudio se siguió el protocolo y recomendaciones del laboratorio clínico privado para disminuir el error durante esta fase, se estableció horas de tomas de muestras sanguínea, tiempos de transporte máximo y condiciones de refrigeración similares a las del laboratorio clínico para su procesamiento.
- Los individuos de referencia seleccionados para la participación del estudio fueron “aparentemente sanos”, todos ellos cumplieron con los requisitos establecidos para la investigación, con el fin de garantizar una muestra representativa y homogénea de la población que acude al laboratorio clínico privado.
- El reemplazo de individuos de referencia en la muestra de referencia es necesario cuando estos presentan valores atípicos y los individuos sustitutos deben cumplir con las mismas condiciones y características establecidas para la investigación de Intervalos de Referencia.
- Uno de los aspectos críticos para el estudio de valores de referencia por cualquiera de los procedimientos descritos en la guía de la CLSI, es el control de calidad que debe estar implementado en el laboratorio donde deseen verificar, transferir u obtener los intervalos de referencia. En el presente estudio esto fue garantizado a través de los controles interno y externo, y la calibración del equipo en el que se realizó el análisis.
- Los criterios de inclusión y exclusión permitieron en esta investigación delimitar de manera adecuada la población y disminuir la aparición de valores atípicos; en

el grupo de hombres se encontraron 5 valores atípicos correspondientes a 2 individuos de la muestra y en el grupo de mujeres no se encontraron valores atípicos.

- Los criterios de partición analizados en el estudio con la finalidad de disminuir la variabilidad biológica interindividual fueron el sexo y la edad, el primero de los cuales de acuerdo a las pruebas estadísticas realizadas es un criterio de partición para los valores de referencia de la biometría hemática, difieren entre hombres y mujeres, no así para los dos grupos de edad en los que se ensayó, menor o igual a 30 años y superior a 30 años de edad.
- Con respecto a la comparación de los valores que usualmente reporta el laboratorio clínico privado con los obtenidos en este laboratorio en el presente estudio, se evidenció claramente que el laboratorio al utilizar IR iguales para hombres y mujeres, y sin distinción por edad, la verificación fue no satisfactoria en algunos parámetros, por lo tanto los IR que está utilizando actualmente el laboratorio no puede seguir siendo reportados y el laboratorio debe obtener sus propios intervalos.
- El laboratorio de referencia nacional fundamenta sus valores de referencia en una investigación realizada sobre de determinación de intervalos de referencia con metodología a posteriori para una población alto-andina, es decir una población acorde a la que este laboratorio atiende. En la comparación realizada entre ambos estudios la mayoría de analitos de la biometría hemática tienen una verificación satisfactoria excepto la formula leucocitaria, esto puede ser atribuible a que el rango propuesto por el laboratorio de referencia es muy angosto; de acuerdo a estos resultados no se pueden transferir estos IR al laboratorio privado.
- Al enfrentar los valores de referencia de esta investigación con los de un estudio de referencia internacional se puede concluir que existen cambios de altitud geográfica significativos por lo cual los analitos no verificados son principalmente pertenecientes a la serie eritrocitaria.

- La verificación y la transferencia de intervalos de referencia son métodos de obtención de valores referenciales simple, económica y fácil de aplicar en cualquier laboratorio.
- Finalmente, la verificación y transferencia de intervalos de referencia hematológicos utilizados por el laboratorio clínico privado objeto de este estudio no fue posible, se encontró del 15 al 55% de datos fuera del rango establecido como criterio de verificación o transferencia, situación que de acuerdo al protocolo propuesto por CLSI, amerita la determinación de intervalos de referencia propios de acuerdo a la población que al laboratorio clínico acude.

RECOMENDACIONES

- Es necesario que en el Ecuador se sigan realizando este tipo de estudios para que otros docentes, estudiantes y profesionales del área tengan conocimiento sobre nuevas técnicas al momento de obtener valores de referencia de una manera más simple, fácil y económica que la determinación propia de valores de referencia.
- Se debe tomar en cuenta el tiempo de transporte y el almacenamiento de las muestras no supere el tiempo óptimo recomendado.
- El anticoagulante recomendado para evitar variaciones en la determinación de biometría hemática es el EDTA K₃.
- Se debe realizar una encuesta completa, la cual posteriormente ayude a discriminar los sujetos que no cumplan con los criterios de inclusión propuestos en el estudio.
- Los criterios de partición deben ser evaluados mediante análisis estadístico.
- Dado que la verificación no fue satisfactoria para ninguna de las comparaciones realizadas en el presente estudio, se recomienda realizar un estudio macro sobre determinación de valores de referencia.
- Existen metodologías a posteriori para la determinación de valores de referencia las cuales mediante cálculos estadísticos adecuados pueden llegar a ser una opción factible para la obtención de intervalos de referencia.
- Para futuras verificaciones se debe analizar minuciosamente que el equipo este en óptimas condiciones, principalmente evaluar el comportamiento del control de calidad interno.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar, J. (2009). *Manual de técnicas de laboratorio en hematología*. Panamericana.
- Barrera, L. (2014). Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Revista de Enfermedades Respiratorias*. Obtenido de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852004000100007
- Campuzano, G. (2007). Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & Laboratorio*, 511-514. Obtenido de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2007/myl011-12b.pdf>
- Carbia, C., & Fink, N. (2015). *Amazon Web Services*. Obtenido de ec2.s3.amazonaws.com/.../1317070023.Automatizacion%20Fink.pdf
- Carrillo, A. (2015). Población y muestra. *Universidad Autónoma de México*, 115-116. Obtenido de: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/35134/secme21544.pdf?sequence=1>
- CLSI. (2010). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in The Clinical Laboratory . *CLSI*, 16-20.
- Díaz, P., Hernández, R., & Presno, J. (2012). Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Revista Latinoamericana Patología Clínica*, 243-250. Obtenido de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2012/pt124j.pdf>
- Duarte, M. (2013). *Manual del hemograma y el frotis de sangre periférica* . Medellín: Universidad de los Andes.
- EFLM. (2016). Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. *Clin Chem Lab Med*, 1893–1900.
- Fernández, L., Bustamente, Y., & García, G. (2006). Valores de referencia obtenidos con el autoanalizador coulter gen-s. *Revista de la Facultad de Medicina*, 114-118. Obtenido de: <http://www.oalib.com/paper/2411798#.WWKRnog1-yI>
- Fuentes, X. (2009). Bioquímica Clínica. *EUMID*, 110. Obtenido de: <http://www.ifcc.org/media/215857/Intervalos%20de%20referencia%20biol%20C3%B3gicos%20DIV.pdf>
- García , L. (2014). Valores de referencia del hemograma completo en escolares de 8 a 12 años de edad residentes a 2.760 metros sobre el nivel del mar. *ELSEIVER*. Obtenido de: <http://www.analesdepediatria.org/es/valores-referencia-del-hemograma-completo/articulo/S169540331300355X/>

- Gräsbeck , R. (1990). Reference values, why and how. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.*, 45-53.
Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2244183>
- Gutiérrez, A., & Carrillo, R. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Medicina interna de México.* Obtenido de: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=41860>
- Guyton, A. (2009). *Tratado de Fisiología médica.* New York: Interamerica.
- Greffe y colab(2009). Reference values: a review. *Toulouse*, 288-298.
- Harris, H., & Boyd, J. (1995). Statistical bases of reference values in laboratory medicine. *Clin Chem*, 265-270.Obtenido de: <https://pdfs.semanticscholar.org/ecd3/ff9e062ed65aa64a743067605ad3535b8898.pdf>
- Hatton, C., Hughes-Jones, N., & Hay, D. (2016). *Hematology: diagnostic and treatment.* New York.
- Hernández Reyes, L. (2012). Avances y aplicación clínica de la citometría hemática automatizada. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 56-62.
Obtenido de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100004
- Hillman, F., & Bogas, D. (1990). *Manual de Hematología: El Manual Moderno.* México.
- Hurtado, R. (2010). Semiología de la citometría hemática. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* , 36-45. Obtenido de: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no53-4/RFM053000405.pdf>
- International Federation of Clinical Chemistry. (1984). The theory of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*, 203. Obtenido de: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/cclm.2013.51.issue-1/cclm-2012-0682/cclm-2012-0682.pdf>
- ISO 15189:2012. (2012). *LABORATORIOS CLÍNICOS. REQUISITOS PARA LA CALIDAD Y COMPETENCIA.* International Organization for Standardization.
- Koerbin, G., Sikaris, K. A., & Dallas Jones, G. (2013). Evidence-based approach to harmonised reference intervals. *Clinica Chimica Acta*, 99-107. Obtenido de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898113004300>
- Lazarte, S. (2007). Perfil hematológico de la beta talasemia menor en Tucumán. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* Obtenido de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000200005
- López, S. (2016). La biometría hemática. *Acta pediátrica mexicana*, 241-246.Obtenido de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2016/apm164h.pdf>

- Montenegro, D. (2016). Valores hematológicos de referencia en mujeres embarazadas que acuden al hospital general Enrique Garcés a 2.850 metros de altura, en Quito. *Tesis de pregrado UCE*. Obtenido de: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/7885/1/T-UCE-0006-43.pdf>
- Morales, A. (2013). Valores de referencia hematológicos en donadores voluntarios de sangre de la región metropolitana de Chile. *Tesis de Postgrado*, 74-75. Obtenido de: <http://www.saludpublicachile.cl:8080/dspace/handle/123456789/381>
- Moreno, V. (2014). Estimaciones de error a priori y a posteriori. *Universidad De Buenos Aires*, 54-56. Obtenido de: http://cms.dm.uba.ar/academico/carreras/licenciatura/tesis/2010/Moreno_Veronica.pdf
- OMS. (2013). *Salud: Un estado de bienestar*. Obtenido de www.who.int. es: http://www.who.int/features/factfiles/mental_health/es/
- Regalado, L., & Torres, P. (2010). Recuento y fórmula leucocitaria en personas de 23 – 42 años. *Tesis de pregrado: Universidad de Cuenca*. Obtenido de: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/3820>
- Rodríguez, M., Vela, V., & Rosales, M. (2007). Intervalos de confianza de la fórmula eritrocítica en habitantes adultos de la ciudad de Comitán de Domínguez (Chiapas, México). *Facultad de Ciencias Químicas*. Obtenido de: [http://www.salud-publica.es/secciones/revista/revistaspdf/bc51015daee5ec6_Hig.Sanid.Ambient.7.270-275\(2007\).pdf](http://www.salud-publica.es/secciones/revista/revistaspdf/bc51015daee5ec6_Hig.Sanid.Ambient.7.270-275(2007).pdf)
- Rodríguez, M., & Abrham, E. (2010). Las variables preanalíticas y su influencia en los resultados de laboratorio clínico. *Medigraphic*. Obtenido de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2007/pt074c.pdf>
- Roshan, T. (2009). Hematological reference values of healthy Malaysian population. *International journal of laboratory hematology*, 505-509. Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498389>
- Ruiz, G. (2009). *Fundamentos de Hematología*. España: Panamericana de Salud.
- Sáenz, K., & Gonzalón, S. (2012). Valores de referencia hematológicos en población afroecuatoriana de Esmeraldas-Ecuador. *Revista Facultad Ciencias Médicas*, 564. <http://www.netlab.com.ec/publicaciones/VALORES%20REFERENCIA%20AFROECUATORIANOS.pdf>
- Saéñz, K., Narváez, L., & Cruz, M. (2009). Valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana. *Revista de Patología Clínica*, 156. Obtenido de: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=19222>
- Salas, Á. (2012). Importancia del laboratorio clínico en el análisis de drogas de abuso. *SEQC*, 11. Obtenido de: <http://www.seqc.es/download/tema/7/3326/1091071385/82154/cms/tema-9-importancia-del-laboratorio-en-el-analisis-de-drogas-de-abuso.pdf/>

- Sánchez, M. (2007). Valores de referencia o valores de corte clínico: ¿qué criterio tomar en el laboratorio clínico actual? *Bioquímica*, 11-15. Obtenido de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57632201>
- Sans Sabrafen, J. (2006). *Hematología Clínica*. España: ELSEIVER.
- Serra, I. (2012). Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación. *Hemato/oncología pediátrica*, 15-16. Obtenido de: http://cursosaeapap.exlibrisediciones.com/files/49-110-fichero/9%C2%BA%20Curso_Interpretaci%C3%B3n%20del%20hemograma.pdf
- Suárez, V., Valle, L., & Díaz, G. (2015). Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología*, 115. Obtenido de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000300003
- Tate, J., Yen, T., & Jones, G. (2016). Transference and Validation of Reference Intervals. *Clinical Chemistry*, 1012-1015. Obtenido de: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/61/8/1012>
- Temb, N., Orvalho, J., Eunice, A., & Siteo, N. (2014). Reference Values for Clinical Laboratory Parameters in Young Adults in Maputo, Mozambique. *PLOS ONE*, 116-128. Obtenido de: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097391>
- Troussard, X. (2014). Full blood count normal reference values . *Laboratoire d'Hématologie*, 115. Obtenido: http://www.jle.com/fr/revues/abc/edocs/etude_des_valeurs_normales_de_lhemogramme_chez_ladulte_un_besoin_pour_une_meilleure_interpretation_et_pour_la_ccreditation_du_laboratoire_302624/article.phtml
- Vives, G. (2014). La citometría de flujo en el estudio de tumores mediastinales. *CIEMIC*. Obtenido de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802008000100007

Anexo 1 Estudios realizados sobre valores de referencia en el país

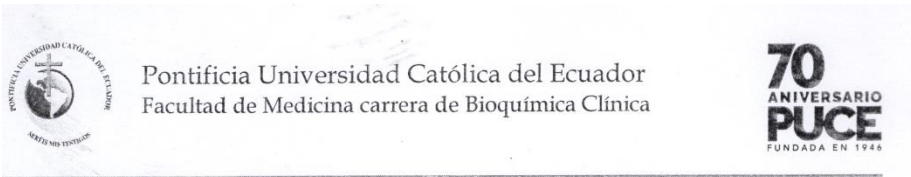
AUTORES	TIPO DE PUBLICACIÓN	AÑO	ANALITOS ESTUDIADOS	TAMAÑO MUESTREAL	CRITERIO PARA OBTENER LOS VALORES DE REFERENCIA
Klever Sáenz, Santiago Gonzalón, Luis Narváez, Marcelo Cruz & Cristina Checa	Artículo de revisión	2012	Biometría Hemática	294 sujetos afroecuatorianos de ambos géneros con edades entre los 18 y 45 años, residentes en la ciudad de Esmeraldas.	Intervalos de confianza para la media al 95% Percentiles 2,5 y 97,5
Klever Sáenz Flor, Luis Narváez G, Marcelo Cruz	Artículo de revisión	2008	Leucocitos, glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración media de hemoglobina corpuscular, volumen plaquetario medio.	120 biometrías hemáticas (a posteriori) de pacientes de ambos sexos de edades entre 18 y 45 años del laboratorio Netlab de la ciudad de Quito.	Se consideró el 95% central de la distribución, usando como límites inferior y superior del valor de referencia los percentiles 2.5 y 97.5, respectivamente.
Yaqueline Chamba, Johanna del Rocio Guerrero	Disertación de pregrado	2008	Hematocrito y Hemoglobina	292 escolares de sexo femenino de entre 5-12 años, de la ciudad de Loja	Nivel de confianza de 99% y un error estándar de 10% y una prevalencia del 50%
Johanna Rodas, Jenny Yunga y Ana María Zambrano	Disertación de pregrado	2011	Urea, creatinina, ácido úrico	1050 personas entre 23 y 42 años de la ciudad de Cuenca.	Índice de confianza del 95 %, error del 10 %
Maria Maldonado, Cumandá Merchan, Edgar Becerra, Fray Martinez.	Disertación de pregrado	2013	Hemoglobina y Hematocrito	415 biometrías de trabajadores del parque industrial en edades entre 18-65 años que acuden a un programa de salud preventiva en la ciudad de Cuenca – Ecuador.	95 % de confiabilidad y un 5% de margen de error.

Ana Delgado, Yolanda Valdés, Juan Carlos Polo & Enrique Abraham	Artículo de revisión	2014	Colesterol	192 estudiantes de la Universidad de Guayaquil	Intervalos de confianza para la media al 95%
Leticia Bequer Mendoza, Tahiry Gómez Hernández, Lutgarda Pérez de Alejo, Angel Mollineda Trujillo, Lay Salazar Torres, Vicente Hernández Moreno	Artículo de revisión	2014	Urea, Creatinina, TGP, TGP, Bilirrubina total, Fosfatasa alcalina, GGT, Colesterol, Triglicéridos, VLDL.	Sangre del cordón umbilical de 80 recién nacidos sanos ,40 de sexo femenino y 40 de sexo masculino,	Intervalo interpercentil correspondiente al intervalo central 95%, delimitado por los percentiles 2,5 y 97,5
Mirella Adúm	Artículo de revisión	2015	Colinesterasa plasmática y eritrocítica	100 adultos entre 20 y 64 años habitantes Manabí.	Intervalos de confianza para la media al 95%

Anexo 2 Consentimiento informado

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO		
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR		
FACULTAD DE MEDICINA		
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA		
Fecha:		
TITULO: “Verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en población adulta mestiza, en un laboratorio privado de la ciudad de Quito, 2016”		
OBJETIVO DE LA INVESTIGACION:	El objetivo fundamental de este estudio es determinar valores de referencia de la biometría hemática, para que los médicos tengan un valor para comparar y determinar el estado de salud o de enfermedad de los pacientes.	
1.	De forma voluntaria y desinteresada acepto participar en este proyecto de investigación.	
2.	Me comprometo a proporcionar datos sobre mi estado de vida y salud, respondiendo de forma clara y honesta, obligado a responder aquellas preguntas que me hagan sentir incomodo o no las crea necesarias.	
3.	Acepto que mi sangre: a más de ser recolectada para donación voluntaria en banco de sangre, una mínima parte de ella será destinada para la investigación, a más de ser recolectada para los exámenes de ingreso a la carrera sea utilizada para este estudio.	
4.	Estoy dispuesto a que me realicen algunas medidas antropométricas.	
5.	Fui informado que el resultado de esta determinación no será útil para mí en ese momento, pero si en el futuro para la comunidad que se atiende en el laboratorio.	
6.	Mi identidad será resguardada, manteniéndose en forma confidencial en el caso de que los datos sean publicados o utilizados en futuros estudios.	
7.	En caso de que se me encontrara alguna alteración, recibiré una llamada para acceder a revisión médica.	
Nombre del paciente:	Firma:	CI

Anexo 3 Carta de autorización para el procesamiento de muestras



Av. 12 de Octubre 1076 y Roca | Apartado postal 17-01-2184 | Fax: (593) 2 99 1646 | Telf.: (593) 2 299 1645 | Quito - Ecuador

Quito, 30 de noviembre del 2016

Oficio DB-485-16

Doctor
Camilo Zurita Salinas
Director Zurita & Zurita laboratorios
Laboratorio Clínico Zurita & Zurita
Presente

De mis consideraciones:

Por medio de la presente solicito a usted muy comedidamente la autorización respectiva para que las Srtas. María Isabel Castillo Dávila y Karen Estefanía Montenegro Pantoja, estudiantes de noveno nivel de la carrera de Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, puedan desarrollar el trabajo de titulación en el laboratorio que usted dirige.


El tema propuesto por las estudiantes se enfoca en la verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en población adulta mestiza, en un laboratorio privado de la ciudad de Quito, 2016. Conociendo la calidad de trabajo que se realiza en Zurita&Zurita Laboratorios, que cuenta con un sólido control de calidad interno y externo en el área de Hematología de rutina y la verificación del método y procedimiento para la realización de la biometría hemática, nos permitimos realizar esta solicitud.

Las estudiantes requieren los resultados de las biométricas hemáticas trabajadas en un autoanizador hematológico que cuente con la verificación de los parámetros de desempeño analítico, por lo tanto se solicita de ser posible se permita a las estudiantes realizar estas determinaciones en la matriz o sucursal que usted determine. Las muestras sanguíneas para esta investigación serán obtenidas desde los donantes, "aparentemente sanos" que acuden al Banco de Sangre del Hospital Carlos Andrade Marín y trasladadas en óptimas condiciones hasta el laboratorio que usted determine.

El estudio toma en cuenta el componente ético, el consentimiento informado, la bioseguridad y la confidencialidad del laboratorio donde se realizará la investigación. El tema del trabajo de titulación se encuentra aprobado. De ser afirmativa su respuesta, ruego indicarnos si el nombre del Laboratorio que usted tan dignamente dirige puede ser incluido en el estudio y en los documentos que se generen del mismo.

Agradezco de antemano la atención a la presente y su disposición permanente por colaborar con esta unidad académica.

Atentamente,


Mtr, Sandra Andrade H.
COORDINADORA BIOQUÍMICA CLÍNICA

Rovardo
A 2
7 Dec 2016



Anexo 4 Carta de autorización para la recolección de muestras



Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Facultad de Medicina carrera de Bioquímica Clínica



Av. 12 de Octubre 1076 y Roca | Apartado postal 17-01-2184 | Fax: (593) 2 99 1646 | Telf.: (593) 2 299 1645 | Quito - Ecuador

Quito, 24 de octubre de 2016

Licenciada
Martha Gabela
Jefa de la Unidad Banco de Sangre
Hospital Carlos Andrade Marín
Presente

De mis consideraciones:

Por medio de la presente solicito a usted muy comedidamente la autorización respectiva para que las Srtas. María Isabel Castillo Dávila y Karen Estefanía Montenegro Pantoja, estudiantes de noveno nivel de la Carrera Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, puedan realizar parte del estudio de su trabajo de titulación en el laboratorio que usted dirige.

El tema del trabajo de titulación es "*Verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en población adulta mestiza, DiserLab-PUCE, 2016*", que demanda la obtención de muestras sanguíneas de individuos aparentemente sanos, siendo los donantes de sangre una de las poblaciones utilizadas de manera preferencial en este tipo de estudios.

El plan del trabajo de titulación está aprobado por las autoridades respectivas y el estudio toma en cuenta la autorización libre y voluntaria de los individuos que deseen participar (consentimiento informado) y las precauciones de bioseguridad.

Agradezco de antemano la atención a la presente y su disposición permanente por colaborar con esta unidad académica

Atentamente,




Mtr. Sandra Andrade
COORDINADORA BIOQUÍMICA CLÍNICA

Adj.: copia de Aprobación plan.

Recibido
Mfabela
25/10/2016



Anexo 5 Encuesta del donante del Banco de sangre del HCAM

 Ministerio de Salud Pública	 IESS Hospital Carlos Andrade Marín	SISTEMA NACIONAL DE SANGRE PROGRAMA NACIONAL DE SANGRE Banco de Sangre Hospital Carlos Andrade Marín	Grupo ABO y Rh	CÓDIGO DE LA DONACIÓN (Uso exclusivo para el Servicio de Sangre)																																																																																																																												
Fecha de Colecta: Colecta: Intramural <input type="checkbox"/> Extramural <input type="checkbox"/> Lugar de la Colecta:		Zona: Provincia: Ciudad: Distrito: Circuito: Uní código:		 Donar sangre																																																																																																																												
1. FORMULARIO DE SELECCIÓN DEL DONANTE DE SANGRE (FSDS)																																																																																																																																
Estimado donante de sangre, Bienvenido y gracias por acudir y por el gesto solidario de donar su sangre que ayudará a salvar la vida de cualquier persona que necesite sangre. Nuestro objetivo es proteger su salud y también la salud de las personas que reciban su sangre. Por favor conteste con sinceridad el siguiente cuestionario y las preguntas que durante la entrevista se le van a realizar. La información que nos brinde es confidencial.																																																																																																																																
2. DATOS PERSONALES DEL DONANTE: Por favor, complete y marque con X.																																																																																																																																
Apellidos (2): Nombres (2): Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Fecha de nacimiento: Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/> Edad Documento de identidad: Cédula <input type="checkbox"/> Licencia de conducir <input type="checkbox"/> Pasaporte <input type="checkbox"/> Estado civil: Unión de hecho <input type="checkbox"/> Soltero/a <input type="checkbox"/> Casado/a <input type="checkbox"/> Divorciado/a <input type="checkbox"/> Viudo/a <input type="checkbox"/> Ocupación: Lugar de trabajo: Ciudad y dirección de domicilio: Teléfono fijo: Celular: E-mail: En caso de emergencia llamar a: Parentesco: Teléfono:																																																																																																																																
3. QUESTIONARIO PARA EL DONANTE. Estimado Donante, por favor lea las preguntas y marque con una X su respuesta.																																																																																																																																
<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ¿Usted ha donado sangre o plaquetas alguna vez?</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">SI</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">NO</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>2. Cuando usted donó sangre o plaquetas ¿presentó alguna reacción adversa?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>3. ¿Usted ha sido impedido de donar sangre alguna vez? Indique el por qué:</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>4. ¿Ha ingerido alimentos en las últimas 4 horas?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>5. ¿Ha descansado por lo menos 6 horas?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td>6. ¿Se ha sentido enfermo, ha presentado fiebre, malestar al orinar, dolor de la garganta, congestión nasal u otro tipo de síntomas en los últimos 8 días?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td>7. ¿Usted ha observado la presencia de nódulos, tumores, ganglios inflamados (secas) o lesiones (llagas) en alguna parte de su cuerpo?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td>8. ¿Al momento presenta o ha tenido alergias, problemas de tiroides, pulmonares, intestinales, de corazón, hígado, riñones, diabetes, hipertensión, enfermedades de la sangre, u otros?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>9. ¿Usted tiene o ha tenido algún tipo de cáncer?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td>10. ¿Le han realizado a usted alguna cirugía, endoscopia, colonoscopia, cateterismo o biopsias en los últimos 12 meses?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td>11. ¿Sufre de convulsiones, mareos o pérdida del conocimiento?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> <tr> <td>12. ¿Ha recibido alguna vez sangre, componentes sanguíneos, trasplante de tejidos, órganos, o tratamientos con hormona del crecimiento?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td>13. ¿Ha sido vacunado en los últimos 12 meses?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">13</td> </tr> <tr> <td>14. ¿Ha estado en tratamiento dental en los últimos 3 días?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">14</td> </tr> <tr> <td>15. ¿Ha recibido algún tipo de tratamiento médico, o ha tomado algún medicamento como ASPIRINA en el último mes?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> <tr> <td>16. ¿Ha tenido Hepatitis después de los 11 años de edad, o ha estado en contacto con pacientes con Hepatitis A, B o C?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">16</td> </tr> <tr> <td>17. ¿Usted ha tenido o ha visitado zonas donde hay dengue, paludismo, enfermedad de Chagas u otra enfermedad tropical en el último mes?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">17</td> </tr> <tr> <td>18. ¿Ha vivido o ha estado fuera del país en los últimos 6 meses?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">18</td> </tr> <tr> <td>19. ¿Accidentalmente ha sufrido algún pinchazo o corte con objetos cortopunzantes, o alguna salpicadura con sangre de otra persona, en los últimos 12 meses?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">19</td> </tr> <tr> <td>20. ¿Se ha hecho tatuajes, orificios corporales, piercings, acupuntura, mesoterapia o maquillaje permanente en los últimos 12 meses?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">20</td> </tr> <tr> <td>21. ¿Ha recibido o recibe usted dinero o algún tipo de compensación para donar sangre?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">21</td> </tr> <tr> <td>22. ¿Tiene usted relaciones sexuales?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">22</td> </tr> <tr> <td>23. ¿En los últimos 12 meses, ha tenido más de una pareja sexual?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">23</td> </tr> <tr> <td>24. ¿Con su o sus pareja/s sexuales ha utilizado siempre el condón como forma de protección?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">24</td> </tr> <tr> <td>25. ¿En los últimos 12 meses, ha tenido relaciones sexuales con trabajadoras/res sexuales?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">25</td> </tr> <tr> <td>26. ¿En los últimos 12 meses, ha recibido dinero o drogas por tener relaciones sexuales?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">26</td> </tr> <tr> <td>27. ¿En los últimos 12 meses, ha mantenido relaciones sexuales bajo el efecto de alcohol, u otra droga o estupefaciente (inyectable o no)?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">27</td> </tr> <tr> <td>28. ¿Ha tenido usted o su pareja alguna enfermedad/infección de transmisión sexual (Sífilis, Gonorrea u otra) detectada en los últimos 12 meses?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">28</td> </tr> <tr> <td>29. ¿Dona usted sangre sólo para que se le haga el análisis de VIH/SIDA, Sífilis, Hepatitis u otros exámenes?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">29</td> </tr> <tr> <td>30. ¿Usted o su pareja sexual han estado detenidos en un centro de reclusión/cárcel en los últimos 12 meses?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">30</td> </tr> <tr> <td>31. ¿Leyó y comprendió todas las preguntas? ¿Fueron contestadas todas sus dudas al respecto?</td> <td style="text-align: center;">SI</td> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;">31</td> </tr> </table>					1. ¿Usted ha donado sangre o plaquetas alguna vez?	SI	NO	1	2. Cuando usted donó sangre o plaquetas ¿presentó alguna reacción adversa?	SI	NO	2	3. ¿Usted ha sido impedido de donar sangre alguna vez? Indique el por qué:	SI	NO	3	4. ¿Ha ingerido alimentos en las últimas 4 horas?	SI	NO	4	5. ¿Ha descansado por lo menos 6 horas?	SI	NO	5	6. ¿Se ha sentido enfermo, ha presentado fiebre, malestar al orinar, dolor de la garganta, congestión nasal u otro tipo de síntomas en los últimos 8 días?	SI	NO	6	7. ¿Usted ha observado la presencia de nódulos, tumores, ganglios inflamados (secas) o lesiones (llagas) en alguna parte de su cuerpo?	SI	NO	7	8. ¿Al momento presenta o ha tenido alergias, problemas de tiroides, pulmonares, intestinales, de corazón, hígado, riñones, diabetes, hipertensión, enfermedades de la sangre, u otros?	SI	NO	8	9. ¿Usted tiene o ha tenido algún tipo de cáncer?	SI	NO	9	10. ¿Le han realizado a usted alguna cirugía, endoscopia, colonoscopia, cateterismo o biopsias en los últimos 12 meses?	SI	NO	10	11. ¿Sufre de convulsiones, mareos o pérdida del conocimiento?	SI	NO	11	12. ¿Ha recibido alguna vez sangre, componentes sanguíneos, trasplante de tejidos, órganos, o tratamientos con hormona del crecimiento?	SI	NO	12	13. ¿Ha sido vacunado en los últimos 12 meses?	SI	NO	13	14. ¿Ha estado en tratamiento dental en los últimos 3 días?	SI	NO	14	15. ¿Ha recibido algún tipo de tratamiento médico, o ha tomado algún medicamento como ASPIRINA en el último mes?	SI	NO	15	16. ¿Ha tenido Hepatitis después de los 11 años de edad, o ha estado en contacto con pacientes con Hepatitis A, B o C?	SI	NO	16	17. ¿Usted ha tenido o ha visitado zonas donde hay dengue, paludismo, enfermedad de Chagas u otra enfermedad tropical en el último mes?	SI	NO	17	18. ¿Ha vivido o ha estado fuera del país en los últimos 6 meses?	SI	NO	18	19. ¿Accidentalmente ha sufrido algún pinchazo o corte con objetos cortopunzantes, o alguna salpicadura con sangre de otra persona, en los últimos 12 meses?	SI	NO	19	20. ¿Se ha hecho tatuajes, orificios corporales, piercings, acupuntura, mesoterapia o maquillaje permanente en los últimos 12 meses?	SI	NO	20	21. ¿Ha recibido o recibe usted dinero o algún tipo de compensación para donar sangre?	SI	NO	21	22. ¿Tiene usted relaciones sexuales?	SI	NO	22	23. ¿En los últimos 12 meses, ha tenido más de una pareja sexual?	SI	NO	23	24. ¿Con su o sus pareja/s sexuales ha utilizado siempre el condón como forma de protección?	SI	NO	24	25. ¿En los últimos 12 meses, ha tenido relaciones sexuales con trabajadoras/res sexuales?	SI	NO	25	26. ¿En los últimos 12 meses, ha recibido dinero o drogas por tener relaciones sexuales?	SI	NO	26	27. ¿En los últimos 12 meses, ha mantenido relaciones sexuales bajo el efecto de alcohol, u otra droga o estupefaciente (inyectable o no)?	SI	NO	27	28. ¿Ha tenido usted o su pareja alguna enfermedad/infección de transmisión sexual (Sífilis, Gonorrea u otra) detectada en los últimos 12 meses?	SI	NO	28	29. ¿Dona usted sangre sólo para que se le haga el análisis de VIH/SIDA, Sífilis, Hepatitis u otros exámenes?	SI	NO	29	30. ¿Usted o su pareja sexual han estado detenidos en un centro de reclusión/cárcel en los últimos 12 meses?	SI	NO	30	31. ¿Leyó y comprendió todas las preguntas? ¿Fueron contestadas todas sus dudas al respecto?	SI	NO	31
1. ¿Usted ha donado sangre o plaquetas alguna vez?	SI	NO	1																																																																																																																													
2. Cuando usted donó sangre o plaquetas ¿presentó alguna reacción adversa?	SI	NO	2																																																																																																																													
3. ¿Usted ha sido impedido de donar sangre alguna vez? Indique el por qué:	SI	NO	3																																																																																																																													
4. ¿Ha ingerido alimentos en las últimas 4 horas?	SI	NO	4																																																																																																																													
5. ¿Ha descansado por lo menos 6 horas?	SI	NO	5																																																																																																																													
6. ¿Se ha sentido enfermo, ha presentado fiebre, malestar al orinar, dolor de la garganta, congestión nasal u otro tipo de síntomas en los últimos 8 días?	SI	NO	6																																																																																																																													
7. ¿Usted ha observado la presencia de nódulos, tumores, ganglios inflamados (secas) o lesiones (llagas) en alguna parte de su cuerpo?	SI	NO	7																																																																																																																													
8. ¿Al momento presenta o ha tenido alergias, problemas de tiroides, pulmonares, intestinales, de corazón, hígado, riñones, diabetes, hipertensión, enfermedades de la sangre, u otros?	SI	NO	8																																																																																																																													
9. ¿Usted tiene o ha tenido algún tipo de cáncer?	SI	NO	9																																																																																																																													
10. ¿Le han realizado a usted alguna cirugía, endoscopia, colonoscopia, cateterismo o biopsias en los últimos 12 meses?	SI	NO	10																																																																																																																													
11. ¿Sufre de convulsiones, mareos o pérdida del conocimiento?	SI	NO	11																																																																																																																													
12. ¿Ha recibido alguna vez sangre, componentes sanguíneos, trasplante de tejidos, órganos, o tratamientos con hormona del crecimiento?	SI	NO	12																																																																																																																													
13. ¿Ha sido vacunado en los últimos 12 meses?	SI	NO	13																																																																																																																													
14. ¿Ha estado en tratamiento dental en los últimos 3 días?	SI	NO	14																																																																																																																													
15. ¿Ha recibido algún tipo de tratamiento médico, o ha tomado algún medicamento como ASPIRINA en el último mes?	SI	NO	15																																																																																																																													
16. ¿Ha tenido Hepatitis después de los 11 años de edad, o ha estado en contacto con pacientes con Hepatitis A, B o C?	SI	NO	16																																																																																																																													
17. ¿Usted ha tenido o ha visitado zonas donde hay dengue, paludismo, enfermedad de Chagas u otra enfermedad tropical en el último mes?	SI	NO	17																																																																																																																													
18. ¿Ha vivido o ha estado fuera del país en los últimos 6 meses?	SI	NO	18																																																																																																																													
19. ¿Accidentalmente ha sufrido algún pinchazo o corte con objetos cortopunzantes, o alguna salpicadura con sangre de otra persona, en los últimos 12 meses?	SI	NO	19																																																																																																																													
20. ¿Se ha hecho tatuajes, orificios corporales, piercings, acupuntura, mesoterapia o maquillaje permanente en los últimos 12 meses?	SI	NO	20																																																																																																																													
21. ¿Ha recibido o recibe usted dinero o algún tipo de compensación para donar sangre?	SI	NO	21																																																																																																																													
22. ¿Tiene usted relaciones sexuales?	SI	NO	22																																																																																																																													
23. ¿En los últimos 12 meses, ha tenido más de una pareja sexual?	SI	NO	23																																																																																																																													
24. ¿Con su o sus pareja/s sexuales ha utilizado siempre el condón como forma de protección?	SI	NO	24																																																																																																																													
25. ¿En los últimos 12 meses, ha tenido relaciones sexuales con trabajadoras/res sexuales?	SI	NO	25																																																																																																																													
26. ¿En los últimos 12 meses, ha recibido dinero o drogas por tener relaciones sexuales?	SI	NO	26																																																																																																																													
27. ¿En los últimos 12 meses, ha mantenido relaciones sexuales bajo el efecto de alcohol, u otra droga o estupefaciente (inyectable o no)?	SI	NO	27																																																																																																																													
28. ¿Ha tenido usted o su pareja alguna enfermedad/infección de transmisión sexual (Sífilis, Gonorrea u otra) detectada en los últimos 12 meses?	SI	NO	28																																																																																																																													
29. ¿Dona usted sangre sólo para que se le haga el análisis de VIH/SIDA, Sífilis, Hepatitis u otros exámenes?	SI	NO	29																																																																																																																													
30. ¿Usted o su pareja sexual han estado detenidos en un centro de reclusión/cárcel en los últimos 12 meses?	SI	NO	30																																																																																																																													
31. ¿Leyó y comprendió todas las preguntas? ¿Fueron contestadas todas sus dudas al respecto?	SI	NO	31																																																																																																																													
4. DECLARACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL DONANTE. Apreciado Donante, lea con atención antes de firmar.																																																																																																																																
Yo, con CC: Por mi propio derecho y de manera libre, voluntaria e informada, declaro que la información confidencial proporcionada en éste documento y en la entrevista es verdadera y que, en caso contrario asumo toda la responsabilidad. Que, he sido informado sobre el procedimiento de la donación de sangre y/o componentes sanguíneos, de las posibles reacciones adversas que puedo sufrir durante o después de la extracción de sangre propias de éstos procedimientos, y que todas mis dudas y preguntas me fueron aclaradas. Consentio para que mi sangre, a título gratuito, sea utilizada exclusivamente para fines transfusionales y que se realice en mi sangre las pruebas necesarias para identificar el VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, Sífilis y Chagas que pueden causar daño en el receptor. Si alguna de las pruebas es reactiva, éste Servicio debe citarme para la toma de nuevas muestras para confirmar dichos resultados. Los resultados reactivos confirmados se me informarán de manera personal y confidencial. Si este Servicio luego de 3 intentos por comunicarse conmigo a las direcciones y teléfonos registrados por mí en éste documento o, si se contactaron y yo no me acerqué al mismo, se notificará los resultados a la autoridad de salud que corresponda.																																																																																																																																
Firmo en la ciudad de: Fecha: Firma o huella digital																																																																																																																																
5. AUTOEXCLUSIÓN VOLUNTARIA DEL DONANTE (Para uso exclusivo del Donante)																																																																																																																																
Estimado/a donante, usted va a donar o ya donó sangre. Si sus respuestas no fueron verdaderas durante la entrevista o en el formulario porque sintió temor, vergüenza, fue obligado o presionado por alguna circunstancia, y piensa que su sangre no es segura para ser transfundida, todavía está a tiempo para evitar causarle cualquier infección al paciente que la reciba. Por ello, acudimos a su sensibilidad, valores y principios, para que nos responda con la verdad y de manera confidencial la siguiente pregunta:																																																																																																																																
¿Considera que su sangre es segura para trasfundirse a otra persona? NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>																																																																																																																																
Deposite éste cupón en el buzón antes de retirarse. Cualquier duda comuníquese con nosotros inmediatamente.																																																																																																																																

MSP-DNEAS-PNS-FORM-14-FSDS-06-01-2016

6.1. VALORACIÓN FÍSICA DEL DONANTE - Uso exclusivo del seleccionador -

[Utilice el círculo de donación (Marcar con X)]														
Aspecto sano del Donante	Peso (Kg., lb.)	Talla (m/cm)	Hb. (mg/dL)	Hcto. (%)	Temp. (°C)	Pulso (p/min)	Presión arterial (mmHg)	Brazo sin lesiones		Tipo de Donante:	Tipo de donación:			
SI	NO							SI	NO	Voluntario	Compensatorio	Alogénica	Autóloga	
										Frecuencia de donación:		Primera vez	Repetitivo (#)	Ocasional

6.2. OBSERVACIONES / ACLARACIONES (cuestionario, entrevista, valoración física y extracción):

.....

.....

.....

6.3. DECISIÓN DE LA ENTREVISTA Y VALORACIÓN FÍSICA DEL DONANTE -Seleccionador-

(Marcar con X): Aceptado Diferido temporal Diferido permanente

Causa:

Tiempo:

Seleccionador (nombre/apellido): Firma:

7. DATOS DE LA EXTRACCIÓN DE SANGRE / COMPONENTES SANGUÍNEOS -Para uso exclusivo del Flebotomista-

(Marcar con X y llenar los campos solicitados):

SANGRE TOTAL (ST)	Sitio de la flebotomía		Punción		Tiempo de extracción		Bolsa de extracción					Vol. ST extraído (ml)	Peso ST (g)	Extracción completa		
	Brazo izquierdo	Brazo derecho	Única	Varias (#)	Hora inicio	Hora fin	Simple	Doble	Triple	Cuádruple	Código de la bolsa			Fecha de caducidad	SI	NO

AFERESIS	Componente sanguíneo a obtener	Sitio de la flebotomía		Punción		Tiempo de extracción		Recuento inicial de plaquetas (/dL)	Ciclos realizados	Vol. extraído (ml)	Kit de aferesis		Extracción completa	
		Brazo izquierdo	Brazo derecho	Única	Varias (#)	Hora inicio	Hora fin	(#)	(#)		Código de la bolsa	Fecha de caducidad	SI	NO

8. REACCIONES ADVERSAS A LA DONACIÓN DE SANGRE (RAD) -Flebotomista-

(Marcar con X y llenar los campos solicitados):

¿El Donante presentó RAD? NO SI

Describe los signos y síntomas de la RAD, e identifícala (marque X):

Local	Hematoma	<input type="checkbox"/>	Punción Nerviosa	<input type="checkbox"/>
	Sangrado post punción	<input type="checkbox"/>	Flebitis	<input type="checkbox"/>
	Punción arterial	<input type="checkbox"/>	Otros:	<input type="checkbox"/>
General	Síncope	<input type="checkbox"/>	Calambre	<input type="checkbox"/>
	Náusea	<input type="checkbox"/>	Convulsión	<input type="checkbox"/>
	Vómito	<input type="checkbox"/>	Hipotensión	<input type="checkbox"/>
	Espasmo muscular	<input type="checkbox"/>	Toxicidad por citrato*	<input type="checkbox"/>

*En caso de procedimiento de aferesis

¿Qué tratamiento se aplicó en el Donante con RAD?

¿El Donante se recuperó? SI NO ¿Por qué?

¿El Donante requirió ser referido? SI NO Lugar

¿El Donante requiere control y seguimiento post tratamiento? SI NO

¿Por qué?

Flebotomista (nombre / apellido): Firma:

9. AUTORIZACIÓN PARA EL LLENADO DEL FORMULARIO DE SELECCIÓN DEL DONANTE PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD Y ANALFABETOS

Yo, con CC: como testigo del/la donante: (2 apellidos) (2 nombres), declaro que he participado de la información que se le ha proporcionado sobre el procedimiento de la donación de sangre, beneficios, riesgos, deberes y derechos de los donantes; que le he leído las preguntas del cuestionario del formulario, y que con su autorización he registrado los datos personales solicitados y las respuestas a cada pregunta.

..... Firma Testigo

..... Firma o huella digital Donante

CC.:

Para donar su sangre, le invitamos a reflexionar sobre su estado de salud y sus hábitos o prácticas incluso en su vida sexual. Tenga en cuenta que hay enfermedades infecciosas que se pueden transmitir a otra persona a través de la sangre.

Por su salud y por la de quien recibirá su sangre
¡Agradecemos su sinceridad!

MSP-DNEAIS-PNS-FORM-A.F.SDS-06-01-2016



Anexo 6 Encuesta específica del estudio

ENCUESTA		
Por favor lea cuidadosamente estas preguntas y señale su respuesta con una de las 2 opciones SI/NO.		
Cuestionario:	SI	NO
8. Se considera mestizo?		
9. Ha vivido los últimos 5 años en Quito?		
10. Tiene algún familiar directo (padres, tíos, abuelos, hermanos) que padescan de enfermedades autoinmunes?		
11. Esta tomando medicamentos? Cuales? _____		
12. Cumple con aproximadamente 6 horas de sueño?		
13. Usted fuma? Cuántos cigarrillos al día _____		
14. Ha ingerido alcohol las 48 horas previas a la toma de muestra?		
15. Realiza algún tipo de actividad física? Cuántos horas al día _____ Cuántos días a la semana _____		
16. Toma agua regularmente ? Cuántos vasos al día? _____		
17. Si es mujer se encuentra embarazada?		
18. Si es mujer se encuentra en su periodo de menstruacion?		
19. Si es mujer sufre de sangrados fuertes durante el periodo menstrual?		
20. Trabaja? Lugar de trabajo _____		

Anexo 7 Hoja de calificación del donante

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS				
Paciente#:	Fecha de recolección:	Codigo:		
Apellido Paterno:	Apellido Materno:	Nombres:		
Fecha de nacimiento:	Sexo:	Edad:		
Teléfonos:	Dirección domicilio:			
CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL PACIENTE				
			CUMPLE	
<u>Criterios de inclusión:</u>			SI	NO
21.	Individuos mayores de 18 años y menores de 64 años.			
22.	Individuos que hayan vivido al menos los 5 últimos años en Quito.			
23.	Individuos que se consideren mestizos.			
24.	Individuos que hayan firmado el consentimiento informado.			
Individuos que hayan respondido correctamente todas las preguntas del cuestionario.				
25.	Individuos y estudiantes que hayan sido aceptados como donantes de sangre.			
<u>Criterios de exclusión:</u>				
26.	Mujeres embarazadas y en período de lactancia.			
27.	Individuos que presenten enfermedades agudas, crónicas, autoinmunes, hereditarias o estados de salud que alteran los parámetros de la biometría hemática.			
28.	Individuos que al momento realicen quimioterapias.			
29.	Individuos cuyo trabajo implique exposición a contaminantes			
30.	Individuos de raza negra.			
31.	Mujeres que hayan presentado su periodo de menstrual en la semana anterior o al momento de la toma de muestra y con sangrado abundante.			
32.	Individuos que consuman drogas de uso o abuso.			
33.	Individuos que ingieran anticonceptivos orales, antibióticos, vitaminas, corticosteroides, esteroides anabólicos o aspirina.			
34.	Fumadores.			
35.	Individuos con sobrepeso.			
36.	Pacientes que no hayan dormido al menos 6 horas antes de la toma de la muestra sanguínea.			

Anexo 8 Control de calidad interno del equipo Sysmex XT-2000i

NIVEL BAJO



Prepared for



e-CHECK™

This is a Lot-to-Date report
This is not a final report

Peer Group Size **Insight™**
L1 N= 187
L2 N= 187
L3 N= 190

Lot 6030, Lot-to-Date,
Analyzer: XT-2000i Serial#: 13834 Closed Mode

Page 7

Raw Data Report

Level #	Sample Date & Time	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	RDW-SD	RDW-CV	WBC	NEUT%	LYMPH%	MONO%	EO%	BASO%	NEUT#	LYMPH#	MONO#	EO#
L1 0	02/24/2016 11:27:06	2.30	5.7	17.6	76.5	24.8	32.4	64	44.9	16.5	3.09	42.7	34.3	13.9	9.1	60.8	1.32	1.06	.43	.28
L1 1	02/25/2016 08:53:04	2.30	5.6	17.6	76.5	24.3	31.8	62	45.7	16.7	3.19	42.3	36.7	12.5	8.5	61.1	1.35	1.17	.40	.27
L1 2	02/26/2016 09:14:59	2.34	5.6	17.7	75.6	23.9	31.6	64	45.5	16.8	3.26	40.8	36.8	13.5	8.9	58.9	1.33	1.20	.44	.29
L1 3	02/27/2016 09:21:33	2.31	5.6	17.6	76.2	24.2	31.8	67	45.6	16.7	3.18	45.3	35.2	10.4	9.1	62.6	1.44	1.12	.33	.29
L1 4	02/29/2016 10:54:20	2.26	5.6	17.2	76.1	24.8	32.6	66	45.5	16.7	3.23	42.7	32.8	14.6	9.9	60.1	1.38	1.06	.47	.32
L1 5	03/01/2016 10:18:02	2.32	5.6	17.7	76.3	24.1	31.6	63	45.7	16.6	3.11	43.1	34.7	13.5	8.7	61.7	1.34	1.08	.42	.27
L1 6	03/02/2016 10:13:52	2.31	5.7	17.7	76.6	24.7	32.2	67	45.2	16.7	3.08	43.2	34.7	13.0	9.1	61.7	1.33	1.07	.40	.28
L1 7	03/03/2016 09:42:22	2.27	5.7	17.3	76.2	25.1	32.9	65	45.4	16.7	3.08	42.2	36.0	13.0	8.8	61.4	1.30	1.11	.40	.27
L1 8	03/04/2016 09:38:02	2.29	5.6	17.5	76.4	24.5	32.0	68	45.6	16.7	3.20	43.7	33.4	14.1	8.8	63.8	1.40	1.07	.45	.28
L1 9	03/05/2016 10:10:42	2.31	5.7	17.6	76.2	24.7	32.4	77	45.1	16.7	3.17	41.9	36.0	12.0	10.1	61.5	1.33	1.14	.38	.32
L1 10	03/07/2016 10:05:58	2.30	5.7	17.6	76.5	24.8	32.4	66	45.8	16.8	3.25	43.7	35.1	11.7	9.5	63.4	1.42	1.14	.38	.31
L1 11	03/08/2016 10:29:06	2.31	5.7	17.6	76.2	24.7	32.4	73	45.5	16.8	3.09	41.7	36.6	13.9	7.8	60.5	1.29	1.13	.43	.24
L1 12	03/09/2016 10:05:40	2.31	5.7	17.6	76.2	24.7	32.4	69	45.4	16.7	3.20	41.8	37.8	11.6	8.8	59.7	1.34	1.21	.37	.28
L1 13	03/10/2016 10:45:44	2.29	5.7	17.6	76.9	24.9	32.4	66	45.1	16.5	3.21	43.4	33.6	13.7	9.3	61.4	1.40	1.08	.44	.30
L1 14	03/11/2016 08:30:15	2.32	5.6	17.8	76.7	24.1	31.5	66	45.5	16.6	3.12	42.6	34.3	13.5	9.6	61.9	1.33	1.07	.42	.30
L1 15	03/12/2016 09:02:33	2.31	5.6	17.7	76.6	24.2	31.6	61	45.7	16.5	3.19	41.1	37.9	11.9	9.1	61.8	1.31	1.21	.38	.29
L1 16	03/14/2016 10:38:31	2.30	5.7	17.7	77.0	24.8	32.2	63	45.3	16.4	3.29	43.1	36.2	12.5	8.2	61.7	1.42	1.19	.41	.27
L1 17	03/15/2016 10:44:59	2.30	5.6	17.7	77.0	24.3	31.6	64	45.9	16.5	3.05	45.2	32.8	13.1	8.9	60.7	1.38	1.00	.40	.27
L1 18	03/16/2016 10:23:21	2.31	5.6	17.8	77.1	24.2	31.5	60	46.0	16.7	3.09	42.4	35.9	12.0	9.7	62.5	1.31	1.11	.37	.30

NIVEL NORMAL



Prepared for

Zurita & Zurita Laboratorios

e-CHECK™

This is a Lot-to-Date report
This is not a final report

Peer Group Size **Insight™**
L1 N= 187
L2 N= 187
L3 N= 190

Analyzer: XT-2000i Serial#: 13834 Closed Mode

Page 8

Raw Data Report

Level #	Sample Date & Time	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	RDW-SD	RDW-CV	WBC	NEUT%	LYMPH%	MONO%	EO%	BASO%	NEUT#	LYMPH#	MONO#	EO#
L2 6	03/02/2016 10:13:09	4.38	12.1	36.3	82.9	27.6	33.3	220	43.9	15.0	7.18	44.3	32.9	13.1	9.7	63.2	3.18	2.36	.94	.70
L2 7	03/03/2016 09:43:09	4.41	12.0	36.3	82.3	27.2	33.1	217	43.7	15.0	7.24	46.1	34.0	10.8	9.1	64.2	3.34	2.46	.78	.66
L2 8	03/04/2016 09:37:19	4.37	12.1	36.2	82.8	27.7	33.4	214	44.5	15.1	7.29	45.2	33.9	11.2	9.7	62.8	3.30	2.47	.82	.71
L2 9	03/05/2016 10:09:58	4.40	12.1	36.2	82.3	27.5	33.4	225	43.5	15.0	7.46	45.3	33.5	11.4	9.8	63.8	3.38	2.50	.85	.73
L2 10	03/07/2016 10:05:15	4.38	12.1	36.3	82.9	27.6	33.3	225	44.0	15.1	7.30	44.6	33.8	11.9	9.7	63.2	3.26	2.47	.87	.71
L2 11	03/08/2016 10:28:22	4.39	12.1	36.3	82.7	27.6	33.3	228	44.4	15.1	7.29	46.6	33.1	11.9	8.4	62.1	3.40	2.41	.87	.61
L2 12	03/09/2016 10:04:56	4.42	12.1	36.5	82.6	27.4	33.2	228	44.0	15.0	7.20	44.4	33.1	11.9	10.6	63.9	3.20	2.38	.86	.76
L2 13	03/10/2016 10:45:00	4.44	12.1	37.0	83.3	27.3	32.7	225	43.9	15.0	7.22	47.4	33.0	11.2	8.4	63.6	3.42	2.38	.81	.61
L2 14	03/11/2016 08:29:31	4.41	12.0	36.8	83.4	27.2	32.6	217	43.7	14.9	7.11	45.8	33.3	11.5	9.4	64.0	3.26	2.37	.82	.67
L2 15	03/12/2016 09:01:49	4.40	12.2	36.7	83.4	27.7	33.2	212	44.0	15.0	7.44	44.9	35.1	11.0	9.0	63.6	3.34	2.61	.82	.67
L2 16	03/14/2016 10:37:48	4.40	12.1	36.7	83.4	27.5	33.0	212	43.8	15.0	7.49	43.7	33.9	12.1	10.3	63.4	3.28	2.54	.91	.77
L2 17	03/15/2016 10:44:15	4.38	12.1	36.5	83.3	27.6	33.2	219	43.8	15.0	7.26	45.6	32.8	12.1	9.5	62.9	3.31	2.38	.88	.69
L2 18	03/16/2016 10:22:38	4.39	12.1	36.5	83.1	27.6	33.2	210	44.0	14.9	7.26	44.9	34.2	12.4	8.5	63.1	3.26	2.48	.90	.62
L2 19	03/17/2016 11:17:37	4.35	12.0	36.1	83.0	27.6	33.2	217	44.6	15.1	7.36	43.6	35.5	11.7	9.2	63.9	3.21	2.61	.86	.68
L2 20	03/18/2016 09:27:24	4.31	12.0	36.0	83.5	27.8	33.3	209	44.4	15.0	7.15	46.8	33.6	10.8	8.8	63.2	3.35	2.40	.77	.63

NIVEL ALTO



Prepared for



e-CHECK™

This is a Lot-to-Date report
This is not a final report

Peer Group Size **Insight™**
L1 N= 187
L2 N= 187
L3 N= 190

Lot 6030, Lot-to-Date,
Analyzer: XT-2000i Serial#: 13834 Closed Mode

Page 9

Raw Data Report

Level #	Sample Date & Time	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	RDW-SD	RDW-CV	WBC	NEUT%	LYMPH%	MONO%	EO%	BASO%	NEUT#	LYMPH#	MONO#	EO#
L2 44	04/18/2016 10:56:05	4.40	12.2	36.8	83.6	27.7	33.2	226	43.9	14.9	7.40	44.4	34.5	12.0	9.1	62.6	3.29	2.55	.89	.67
L3 0	02/22/2016 09:59:20	5.18	15.8	46.8	90.3	30.5	33.8	489	43.4	14.0	18.08	49.3	28.1	12.0	10.6	72.1	8.92	5.08	2.17	1.92
L3 1	02/23/2016 10:03:52	5.15	15.8	46.5	90.3	30.7	34.0	488	43.1	14.1	17.92	48.4	28.4	11.8	11.4	72.1	8.68	5.09	2.11	2.05
L3 2	02/24/2016 10:58:45	5.21	16.0	47.2	90.6	30.7	33.9	492	43.4	14.0	18.07	51.3	27.2	11.4	10.1	71.5	9.27	4.91	2.06	1.83
L3 3	02/24/2016 11:25:37	5.20	15.9	47.0	90.4	30.6	33.8	492	43.6	14.1	17.96	49.8	28.9	10.4	10.9	71.3	8.95	5.19	1.86	1.95
L3 4	02/25/2016 08:51:36	5.19	15.9	46.8	90.2	30.6	34.0	493	43.3	14.0	18.19	50.2	29.3	10.1	10.4	73.0	9.14	5.33	1.84	1.90
L3 5	02/26/2016 09:13:31	5.20	15.9	46.7	89.8	30.6	34.0	492	43.5	14.1	18.01	51.3	27.5	11.3	9.9	72.4	9.24	4.95	2.04	1.78
L3 6	02/27/2016 09:20:05	5.17	15.8	46.6	90.1	30.6	33.9	504	43.2	14.1	17.84	48.7	27.5	12.4	11.4	71.7	8.69	4.90	2.22	2.04
L3 7	02/29/2016 10:52:51	5.22	15.9	47.1	90.2	30.5	33.8	502	44.1	14.1	17.74	50.7	27.4	11.6	10.3	71.4	9.00	4.86	2.05	1.83
L3 8	03/01/2016 10:16:34	5.20	16.0	47.0	90.4	30.8	34.0	516	44.1	14.2	18.50	48.4	29.0	11.1	11.5	71.8	8.96	5.36	2.05	2.12
L3 9	03/02/2016 10:12:24	5.18	15.9	46.8	90.3	30.7	34.0	500	43.3	14.1	18.04	49.7	28.3	11.9	10.1	71.3	8.97	5.10	2.15	1.82
L3 10	03/03/2016 09:43:54	5.20	15.9	46.9	90.2	30.6	33.9	498	43.4	14.1	18.01	49.8	29.3	10.9	10.0	72.2	8.97	5.27	1.97	1.81
L3 11	03/04/2016 09:36:34	5.17	15.9	46.8	90.5	30.8	34.0	502	44.3	14.2	18.58	50.7	28.2	10.9	10.2	70.6	9.42	5.24	2.02	1.90
L3 12	03/05/2016 10:09:13	5.14	15.9	46.4	90.3	30.9	34.3	510	43.2	14.1	18.64	50.2	29.5	10.9	9.4	71.4	9.36	5.50	2.03	1.76
L3 13	03/07/2016 10:04:30	5.17	16.0	46.8	90.5	30.9	34.2	511	43.4	14.2	17.80	50.8	28.1	11.0	10.1	71.3	9.04	5.00	1.95	1.79
L3 14	03/08/2016 10:27:38	5.14	15.9	46.5	90.5	30.9	34.2	505	43.2	14.2	18.12	49.0	29.9	11.4	9.7	70.6	8.88	5.41	2.06	1.76
L3 15	03/09/2016 10:04:12	5.18	16.0	46.9	90.5	30.9	34.1	510	43.9	14.1	17.87	50.1	29.2	10.5	10.2	70.6	8.95	5.22	1.87	1.82
L3 16	03/10/2016 10:44:15	5.20	15.9	47.2	90.8	30.6	33.7	492	44.1	14.1	17.69	48.6	28.6	11.4	11.4	72.7	8.60	5.06	2.01	2.02
L3 17	03/11/2016 08:28:47	5.20	15.8	47.3	91.0	30.4	33.4	491	44.0	14.0	17.67	50.5	29.2	10.5	9.8	73.2	8.93	5.16	1.86	1.74
L3 18	03/12/2016 09:01:04	5.21	15.9	47.4	91.0	30.5	33.5	491	44.0	14.1	17.86	49.8	28.3	12.0	9.9	71.9	8.90	5.05	2.14	1.76
L3 19	03/14/2016 10:37:04	5.20	15.9	47.3	91.0	30.6	33.6	490	44.2	14.1	18.18	49.7	27.7	12.0	10.6	71.0	9.04	5.03	2.18	1.93
L3 20	03/15/2016 10:43:30	5.20	15.9	47.4	91.2	30.6	33.5	496	43.7	14.0	18.01	52.1	27.8	10.7	9.4	71.6	9.39	5.00	1.92	1.70
L3 21	03/16/2016 10:21:53	5.17	15.8	47.1	91.1	30.6	33.5	504	44.3	14.1	18.11	50.5	28.7	10.9	9.9	71.6	9.15	5.20	1.98	1.79
L3 22	03/17/2016 11:16:53	5.12	15.8	46.6	91.0	30.9	33.9	498	44.3	14.2	17.99	50.6	28.8	10.5	10.1	71.8	9.10	5.18	1.89	1.81
L3 23	03/18/2016 09:26:40	5.18	15.9	47.2	91.1	30.7	33.7	494	44.1	14.1	18.61	50.4	29.7	9.8	10.1	71.6	9.38	5.52	1.83	1.88

Anexo 9 Control de calidad externo del equipo Sysmex XT-2000i

	Current Score	Current Performance	1st Previous Event Performance	2nd Previous Event Performance	Cumulative Performance
Specialty: Hematology					
Hematology	98%	Satisfactory	Unsatisfactory	Unsatisfactory	Unsuccessful
Analyte Scores					
Cell Identification or WBC Differential	98%	Satisfactory	Unsatisfactory	Satisfactory	Successful (1)
Erythrocyte Count	100%	Satisfactory	Satisfactory	Satisfactory	Successful
Hematocrit	100%	Satisfactory	Satisfactory	Satisfactory	Successful
Hemoglobin	100%	Satisfactory	Satisfactory	Satisfactory	Successful
Leukocyte Count	100%	Satisfactory	Satisfactory	Satisfactory	Successful
Platelet Count	100%	Satisfactory	Satisfactory	Satisfactory	Successful

Nota: El trabajo experimental se realizó en diciembre 2016, corresponde a la segunda performance evaluada por MLE, el resultado es satisfactorio, sin embargo para que la performance acumulada sea satisfactoria, se debe contar con las 3 perfomances realizadas en el año, es la razón para que aparezca unsatisfactory e unsuccessful en el dato general.

Anexo 10 Verificación de desempeño de biometría hemática

2016 Certificado de Desempeño Satisfactorio

Este certificado reconoce que durante el período de evaluación para el año 2016, el desempeño de 

es aceptable

Categorías de pruebas de aptitud que se consideran aceptables

Hematología – Recuento de glóbulos blancos, Recuento de glóbulos rojos, Hemoglobina, Hematocrito, Recuento de plaquetas
Coagulación – INR
Análisis de orina – Gravedad específica, Proteína, Glucosa, Cetonas, Bilirrubina, Urobilinógeno, Sangre/Hemoglobina, Leucocito esterase, Nitrito, Microalbúmina, Identificación de sedimentos
Microbiología – Cultivo de sangre, Cultivo de líquido cefalorraquídeo, Cultivo de herida, Cultivo de orina, Cultivo genital, Tinción de gram, Morfología de tinción de gram, Prueba de susceptibilidad antimicrobiana
Parasitología – Suspensión fecal
Química sanguínea – Bilirrubina directa, Calcio, Creatinina, Glucosa, Hierro, Ácido láctico, Magnesio, Fósforo, Proteína total, Ácido úrico, Cloruro, Potasio, Sodio, ALT/SGPT, Fosfatasa alcalina, AST/SGOT, Creatina cinasa, GGT, Amilasa, LDH, Lipasa, AFP, Cortisol, Triyodotironina, T3 libre, Tiroxina libre, TSH, Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL, Triglicéridos, Estradiol, Ferritina, FSH, LH, Progesterona, Prolactina, Testosterona, Vitamina B12, Tiroglobulina

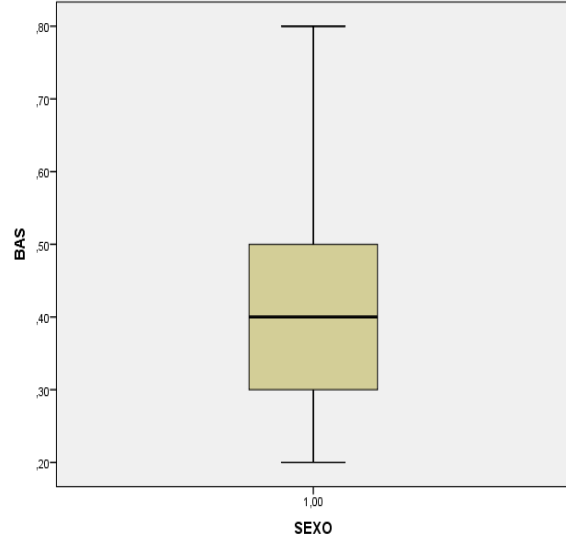
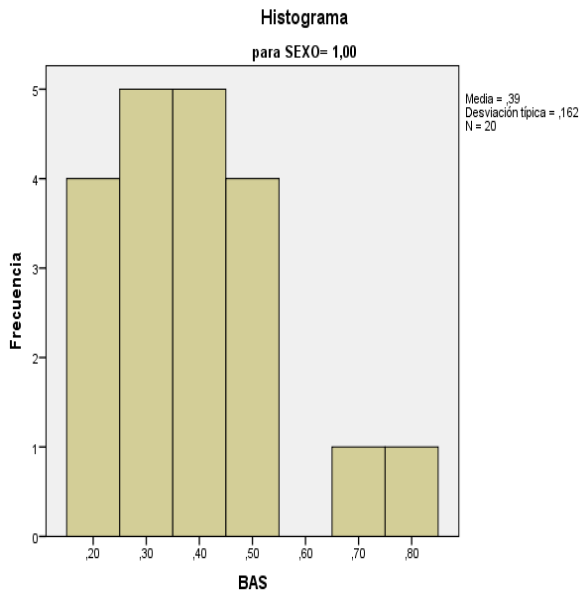

Firma del Director del Laboratorio


Gerente de MLE


Nitin S. Damle, MD, MS, MACP
Presidente, ACP

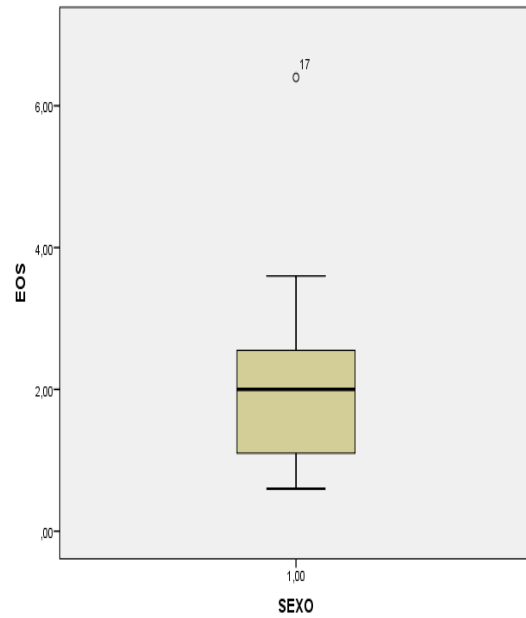
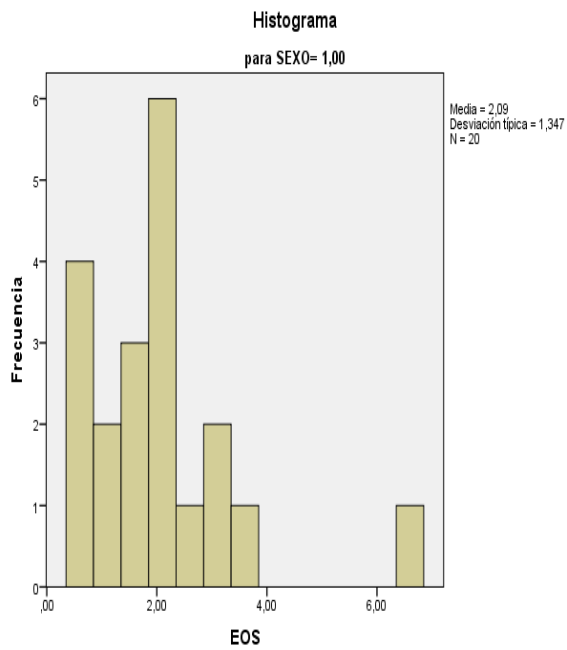
Anexo 11

GRÁFICOS DE NORMALIDAD PARA BASÓFILOS



*1,00: Sexo masculino

GRÁFICOS DE NORMALIDAD PARA EOSINÓFILOS



*1,00: Sexo masculino ° Valor atípico

Anexo 12 Diferencias por sexo de los distintos parámetros analizados en la biometría hemática en tres estudios internacionales

CONTAJES	PARAGUAY	LIMA	MALASYA	MÉXICO
CELULARES	(Echagüe, G. y col., 2003)	(Gómez, J., Bustinza, E. & Huarachi, A., 2001)	(Roshan, T. y col., 2013)	(Díaz, P. y col, 2012)
Glóbulos blancos	No hay diferencias	Diferencias significativas	Diferencias Significativas	EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE SEXOS PARA ESTOS PARÁMETROS.
Glóbulos rojos	Diferencias significativas	Diferencias altamente significativas	Diferencias Significativas	
Plaquetas	No hay diferencias	Diferencias altamente significativas	Diferencias altamente	
Hematocrito	Diferencias significativas	Diferencias altamente significativas	Diferencias altamente	
Hemoglobina	Diferencias significativas	Diferencias altamente significativas	Diferencias altamente	
VCM	No hay diferencias		No existe diferencia	
HB corpuscular	No hay diferencias		Diferencias Significativas	
Concentración Hb	Diferencias significativas		No existe diferencia	
Amplitud hematíes	Diferencias significativas			
FÓRMULA LEUCOCITARIA				
Segmentados	NO HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS	NO HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS	NO HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS	EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
Basófilos				NO EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
Eosinófilos				
Monocitos				
Linfocitos				

Anexo 13 Valores de referencia hematológicos reportados por literatura internacional

	BASCOMPTE		LEVIN		WINTROBE	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Contajes Celulares						
Glóbulos blancos (10 ³ /μL)	4,5 - 11,5		3.7-9.7	3.9-11.7	3.8-10.6	3.6-11.0
Glóbulos rojos (10 ⁶ /μL)	5,5 ± 1,0	4.54-5.78	4.54-5.78	3.85-5.16	4.4-5.9	3.8-5.2
Plaquetas (10 ³ /μL)	150-450		179-373	172-440	150-440	
Hematocrito (%)	43.0-53.0	38.9-50.9	38.9-50.9	34.8-45.0	40-52	35-47
Hemoglobina (g/dL)	16.0 ± 2.0	14.0 ± 2.0	13.3-17.2	12.0-15.0	13-18	12-16
VCM (fl)	90 ± 7		81.2-94.0	78.5-96.4	80-100	
HB corpuscular (pg)	29 ± 2		27.1-32.5	26.4-33.2	26-34	
Concentración Hb (g/dL)	340 ± 2		32.5-36.7	31.8-35.9	32-36	
Amplitud hematíes (fL)	13 ± 2	12 ± 2	11.5-14.1	11.3-14.7		
Vol plaquetario (fl)			6.1-8.9	6.3-9.1		
Fórmula leucocitaria						
Segmentados (%)	55-70		42.9-78.4	39.6-74.7		
Basófilos (%)	0,2-1,2		0.3-1.3	0.2-1.0		
Eosinófilos (%)	1,0-4,0		0.3-6.2	0.5-7.2		
Monocitos (%)	2-8,0		3.3-9.2	2.7-6.6		
Linfocitos (%)	17-45		24.1-45.8	21.1-52.8		