

# ¿Quién posee rango para establecer la normalidad de los intervalos de referencia?

Rafael Paredes García\*

Hemos querido iniciar este editorial con un juego de conceptos que tal vez ayude a entender la importancia de aquellos valores que imprimimos en los informes de resultados de laboratorio y que sirven de guía para que el clínico tome decisiones de índole fisiopatológica.

Ante una gran mayoría de mediciones analíticas en el laboratorio clínico, uno puede encontrarse con resultados que coloquialmente decimos “anormales”, “no normales” o “fuera de los rangos de referencia”. Dejando a un lado cuestiones semánticas o incluso filosóficas, que espero se resuelvan al final de esta tesis; lo primero que debe sobrevenir a la mente es que se debe investigar el porqué de un valor fuera de los límites impuestos en un intervalo de referencia. Es decir, la interpretación de resultados no es inmediata, sobre todo para establecer, por ejemplo, un diagnóstico, sino que conlleva integrar más hallazgos clínicos y de laboratorio, así como el cabal conocimiento de lo que significan los intervalos de referencia.

El intervalo de referencia es aquel conjunto finito de valores desde un límite inferior hasta un límite superior, contra el cual comparamos el valor obtenido en una medición, para así determinar si dicho valor pertenece o no a la población de la que se obtuvo el intervalo de referencia.<sup>1</sup>

En Bioquímica Clínica, se establece un intervalo de referencia cuando se obtienen valores de un mensurando (por ejemplo, actividad de fosfatasa alcalina en suero, concentración de urea en suero, concentración

de calcio en orina de 24 horas) en una población bien caracterizada por sexo, edad, raza y para nuestro interés principal, sana. Hasta aquí dos condiciones de interés. La primera, definir una población sana requiere varios criterios de inclusión y exclusión, orientados a la selección de la población de referencia. Una vez seleccionada la población se tiene que estandarizar las condiciones fisiológicas y ambientales en que se toma la muestra, el manejo y procesamiento de la misma, así como el método analítico utilizado.<sup>2</sup> Históricamente, los laboratorios a partir de 1945, recopilaron resultados de mediciones en poblaciones “sanas” y se establecieron como los valores “normales” o más propiamente como valores de referencia, pues se asumía que tendrían una distribución gaussiana o normal, con límites fijados por simple inspección de los datos.<sup>3</sup> Conforme más valores de referencia se establecían, se encontraron discrepancias entre ellos y con mucha frecuencia surgían valores de referencia que no se podían aplicar a ciertas poblaciones de sujetos normales o de pacientes, el hallazgo de poblaciones con distribuciones no gaussianas de valores bioquímicos se hizo más evidente.<sup>4</sup>

La Federación Internacional de Química Clínica (*International Federation of Clinical Chemistry [IFCC]*) desde 1979, fue una de las organizaciones pioneras en sugerir la utilización de herramientas estadísticas no paramétricas para estimar intervalos de referencia, límites y fractiles, ajustando así todas las distribuciones no necesariamente normales (gaussianas) de datos, tan comunes en los valores de analitos biológicos.<sup>5</sup>

Así pues, la segunda condición que surgió fue la aplicación de modelos estadísticos no paramétricos, lo que en términos prácticos a modo de guía según la CLCI (1995),<sup>6</sup> es que una vez que se tienen los valores de referencia, un mínimo de 120 observaciones aceptables se usen para calcular los intervalos de referencia con un 95% de confianza (más o menos 2 desviaciones estándar sobre la media).

\* Director Científico, Hemodiagnostika, S.A.

Correspondencia:  
Dr. Rafael Paredes García  
E-mail: doctorparedes@yahoo.com

Como se puede observar en lo escrito hasta ahora, existe una gran tendencia a la ambigüedad en el uso de conceptos como normalidad y sujeto sano. Intencionadamente hemos hecho varias menciones del concepto de “normalidad”, pero es el contexto estadístico el único posible si queremos llegar a conclusiones prácticas.

Diversos estudios a gran escala demográfica se han realizado en países desarrollados para establecer los intervalos de referencia,<sup>7</sup> cada vez es menos común que los laboratorios dependan de sus propios valores de referencia. Sin embargo, aun cuando cada laboratorio establezca sus intervalos de referencia por transferencia de información, siempre habrá que cerciorarse de que las poblaciones de donde se hayan obtenido aquéllos sean similares a las del ámbito propio de trabajo. Esto no es asunto menor, pues al menos es parte de la información que un productor o proveedor de reactivos debiera incluir en sus instructivos para ulteriormente completar una adecuada validación de método analítico.

En el establecimiento de intervalos de referencia es donde falta la participación nacional desinteresada de agrupaciones de profesionales y de aquellas entidades orientadas a los ensayos de aptitud, quienes trabajando en conjunto podrían elaborar los estadísticos de utilidad para todos.

Conocer los intervalos de referencia basados en estadística adecuada, no es la culminación del trabajo, estos estudios trascienden en cuanto sirven para poder completar el ciclo y redefinir los estados patológicos de los sanos. Es decir, el análisis gráfico de curvas de distribución de varias poblaciones es el punto de partida para establecer los límites de detección y de decisión para el diagnóstico, por otros nombres, menos técnicos, los puntos de corte o puntos críticos. Los límites de decisión, por su parte, requerirán de enfoques bayesianos o de probabilidades condicionales para interpretar los exámenes diagnósticos.<sup>8</sup>

Aun cuando todavía existen, y en algunos casos no podrán cambiarse en mucho tiempo, los resultados cualitativos discretos o binarios, es de notar que conforme avanza la tecnología y el conocimiento biológico

de las enfermedades, se hace más común la expresión numérica de resultados en exámenes de laboratorio antes completamente cualitativos, lo que nos lleva a seguir indagando valores de referencia.

Existe en nuestro país un mar de trabajo por hacer, en la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica (AMBC) hay nuevos grupos de evaluadores de ensayos de aptitud que buscan la difusión y el conocimiento de todos estos aspectos de la práctica profesional en el sector salud.

No podemos envanecernos con la tramitación de certificaciones o acreditaciones si antes no existe dignidad, ética, humildad y un trabajo fundado y continuo que nos obligue a la capacitación y desarrollo en nuestra área de trabajo.

Nunca está por demás recordar que hay que volver a lo básico, en las carreras científicas, el conocimiento verdadero, objetivo y razonado, es quien avala.

## REFERENCIAS

1. Harris EK, Boyd JC. *Statistical bases of referent values in laboratory medicine*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1995.
2. Sunderman FW. Current concepts of “normal values”, “reference values”, and “discrimination values” in Clinical Chemistry. *Clin Chem*. 1975; 2: 1873-1877.
3. Freund J, Miller I, Miller M. *Estadística matemática con aplicaciones*. 6a. ed. México: Pearson Educación; 2000.
4. Horn PS, Pesce AJ. *Reference intervals a user’s guide*. Washington, DC: AACC Press; 2005.
5. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Expert Panel on Theory of Reference Values. The theory of reference values, statistical treatment of collected reference values: determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1987; 25: 645-656.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *How to define and determine reference intervals in clinical laboratory; approved guideline*. NCCLS document C28-A and C28-A2. Wayne, PA: NCCLS; 1995, 2001.
7. U.S. Department of Health and Human Services. National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, NHANES III Laboratory Data File. Public use data file documentation number 76200. Springfield, VA: National Technical Information Service; 1996.
8. Sewartz WB, Gorry GA, Kassirer JP, Easig A. Decision analysis and clinical judgment. *Am J Med*. 1973; 55: 459-63.