

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **49**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2002**
January-March

Artículo:

Edad ósea.

Estimación densitométrica y
metabólica

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Edad ósea: estimación densitométrica y metabólica

Palabras clave: Cronobiología, envejecimiento, osteoporosis, densitometría.

Key words: Chronobiology, aging, osteoporosis, densitometry.

Recibido: 21/11/2001
Aceptado: 14/12/2001

Arturo M Terrés-Speziale,* Juan Alfredo Tamayo y Orozco**
Óscar Augusto Valle Sánchez***

* Director de Investigación y Desarrollo.

** Director Médico.

Comité Mexicano para Prevención de Osteoporosis, COMOP AC.

*** Universidad Anáhuac del Norte, Generación 1996-2001 México, D.F.

Correspondencia:
Dr. Arturo M Terrés Speziale
www.osteosol.com
aterres@aidmx.com

Resumen

Cronobiología es la ciencia que se basa en la medición e interpretación de los fenómenos biológicos y de sus interacciones por métodos estadísticos para determinar la presencia de componentes cíclicos. **Objetivo:** Correlacionar los datos de somatometría, densitometría, y de la calciuria a lo largo del ciclo vital femenino para establecer límites de referencia y niveles de decisión clínica útiles en el diagnóstico de osteoporosis, además de desarrollar una fórmula estadística inferencial que nos permita calcular la Edad Metabólica Ósea (EMO). **Método:** Se trata de un estudio clínico, observacional, retrospectivo en el que se estudió la información contenida en una base de datos de una clínica especializada en el estudio y tratamiento de trastornos relacionados al metabolismo óseo. **Resultados:** De 3,250 expedientes se seleccionaron 1,117 casos que cumplieron los criterios del protocolo. Las pacientes tuvieron una edad de 55 ± 12 años, talla 1.50 ± 0.10 m, peso 62.9 ± 11.3 kg. El índice de masa corporal fue de 26 ± 2 kg/m² con aumento progresivo hasta los 65 años ($r = 0.97$). Las pruebas de calcio y creatinina en orina (CaO y Cro) mostraron gran variabilidad a lo largo de la vida (CV de 83% en ambos casos) mientras que el índice CaO/CrO tuvo variabilidad de 47% (0.17 ± 0.08) aumentando progresivamente con la edad. Se observó que la densidad de la masa ósea (DMO)

Summary

Chronobiology is the science that measures biologic phenomena through biostatistical methods in order to determinate the presence of biological rhythms and cycles with the fundamental purpose to quantify biological variability. **Objective:** Statistical chronobiological correlation of somatometric data, densitometry, and urinary calcium and creatinine, through female life span, to establish reference limits and clinical decision levels for osteoporosis, plus a formula for the calculation of a Bone Metabolic Age Index BMAI. **Methods:** Clinical, retrospective and observational study, including the statistical management of a clinical data base, of a dedicated, specialized clinic for the study, prevention and management of bone metabolic diseases. **Results:** From 3,250 medical charts, 1,117 cases were selected after accomplishing the protocol's criteria. Patients had an age of 55 ± 12 years, 1.50 ± 0.10 m, 62.9 ± 11.3 kg. Body mass index BMI 26 ± 2 kg/m² had a progressive improvement until 65 years ($r = 0.97$). Urinary calcium and creatinine had a wide variability through the decades (CV = 83% on both cases) while the ratio CaU/CrU had a CV = 47% (0.17 ± 0.08). Bone Mass Density BMD measured through T-Score descended progressively through life span while CaU/CrU rose with coefficients of correlation of -0.92 and 0.96 respectively. Inferential statistical

medida a través del T-Score desciende progresivamente a lo largo de la vida mientras que el índice CaO/CrO aumenta con un coeficiente de correlación de -0.92 y 0.96 respectivamente. El análisis estadístico inferencial de somatometría, CaO/CrO y DMO basado en curvas polinomiales y regresiones lineales múltiples permitió estimar la EMO. **Conclusión:** La biocronología es un nuevo enfoque en la comprensión del proceso de salud y enfermedad. El estudio cronobiológico de los tres parámetros en forma simultánea no sólo es útil en el diagnóstico clínico de osteopenia y osteoporosis sino que permite, además, establecer el índice que denominamos Edad Metabólica Ósea cuya utilidad clínica estamos evaluando en el presente.

Introducción

La osteoporosis es un padecimiento debilitante del esqueleto óseo, reconocido por la Organización Mundial de la Salud como uno de los cinco principales problemas de salud pública mundial. Se trata de una enfermedad en la que existe una descalcificación progresiva de los huesos, lo cual aumenta el riesgo de fractura.¹

En la población de mujeres mayores de 65 años este problema afecta aproximadamente a 51% del total ya que:

- 16% tiene osteoporosis: Densitometría con T-Score de - 2.5
- 35% tiene osteopenia: Densitometría con T-Score entre - 1 y - 2.5

De acuerdo a los datos demográficos mexicanos,²⁻⁶ las mujeres son más longevas que su contraparte masculina, por lo que existe un aumento significativo de la población de mayor riesgo (*cuadro I*).

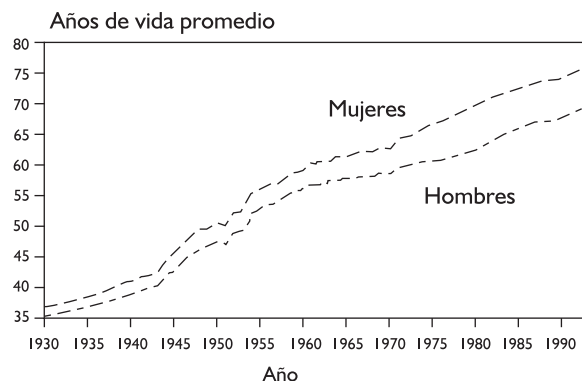
El incremento en los años de vida promedio hace que la población de más de 65 años de edad aumente de manera importante, en especial en lo que a las mujeres se refiere. Por lo que la fracción de mujeres mayores de 65 años, que actualmente es apenas superior a 5%, llegará a 6.7% entre el año 2001 y el 2010 (*cuadro II*).

La población del área metropolitana de la Ciudad de México comprende actualmente 17% de

analysis of somatometry, CaO/CrO and BMD with polynomic curves and multiple regressions plots evolved to establish BMAI. **Conclusion:** Chronobiology is a new approach in the understanding of health and disease. Chronobiological simultaneous approach of these three parameters is not only useful on the diagnosis of the osteopenic and osteoporotic condition, since it may also be useful to establish the index that we named Bone Metabolic Age. Hypothesis that at present is clinically under evaluation.

Cuadro I. Datos demográficos de la población mexicana en la que se puede observar la mayor longevidad del sexo femenino (Ref. 2-4).

Año	Población	Mujeres
1995	92,000,000	46,500,000
2000	99,000,000	50,100,000
2010	112,000,000	56,600,000



Cuadro II. Incremento de la población de mujeres de más de 65 años conforme al proceso de transición demográfica y epidemiológica de la República Mexicana (Ref. 5).

Año	Mujeres	> 65 Años	(%)
1995	46,500,000	2,400,000	5.1
2000	50,100,000	2,600,000	5.2
2010	56,600,000	3,800,000	6.7

Fuente: Dirección General de Epidemiología, México.

Cuadro III. Incremento de la población de mujeres de más de 65 años en la Ciudad de México conforme al proceso de transición demográfica (Ref. 6).

Año	Población	Mujeres de > 65 años
1995	15,600,000	808,000
2000	16,800,000	870,000
2010	19,000,000	1,280,000 (estimación)

la población del país, por lo que la población de mujeres mayores de 65 años en esta zona será de 1,280,000 para el año 2010 (*cuadro III*).

El aumento en la esperanza de vida y la transición epidemiológica hacia las enfermedades crónico-degenerativas—aunado a la evolución de la ciencia médica y de las tecnologías del laboratorio clínico y de los gabinetes de imagenología—además de la necesidad de contener los costos en la atención médica, ha motivado la necesidad de contar con parámetros diagnósticos confiables que permitan la toma de decisiones médicas acertadas. La medicina basada en evidencias tiene interés práctico en salud pública, medicina preventiva y medicina asistencial, al permitir la evaluación objetiva de las intervenciones dietéticas, farmacéuticas y de optimización del estilo de vida que se recomiendan para mejorar la salud y aumentar la longevidad.⁷⁻¹²

Diversos estudios han mostrado capacidad de los estudios multifásicos para establecer el diagnóstico clínico de la edad biológica con un alto grado de certidumbre siendo importante reconocer que existe variabilidad dependiente de raza, geografía y cultu-

Cuadro IV. Criterios que se emplearon en el estudio de 3,250 mujeres mexicanas ambulatorias aplicándose a la base de datos de una clínica de osteoporosis.

Criterio	Interpretación
• De inclusión	Asintomáticas y aparentemente sanas
• De no-inclusión	Presencia de una enfermedad ósea diferente a la osteoporosis
• De exclusión	Pacientes que desarrollan padecimiento agudo discapacitante durante el estudio

ra.¹³⁻¹⁹ El número de variables que se puede analizar es muy elevado incluyendo las somatométricas, los estudios de gabinete como la densitometría, además de los estudios de metabolismo óseo mineral que se realizan en el laboratorio clínico.

Objetivos

Correlacionar estadísticamente y desde un punto de vista cronobiológico, los datos de somatometría, densitometría y calciuria a lo largo del ciclo vital femenino para establecer:

- Límites de referencia y niveles de decisión clínica útiles para la toma de decisiones médicas adecuadas en pacientes con probable osteoporosis.
- Desarrollar una fórmula que nos permita calcular el índice que denominaremos Edad Metabólica Ósea (EMO) para cuantificar el efecto del tratamiento médico de manera objetiva y confiable

Material y métodos

Se trata de un estudio clínico, observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo en el que se estudió la base de datos de una clínica especializada en el estudio y tratamiento de trastornos del metabolismo óseo, la cual cuenta con la información de más de 3,250 mujeres mexicanas ambulatorias.

Partiendo de esta base se incluyó en el estudio a las mujeres que cumplieron con los criterios del *cuadro IV*.

Variables estudiadas:

De acuerdo a las recomendaciones de la IFCC y NCCLS²⁰⁻²⁵ y a diversos trabajos sobre cronobiología publicados previamente por alguno de los autores de este trabajo²⁶⁻³⁴ se consideraron diversas variables clínicas, somatométricas, de laboratorio y de gabinete estableciéndose los límites de

referencia paramétricos, por decenio de vida, de las siguientes variables:

- Edad: expresada en años de vida.
- Índice de masa corporal: kg/m²
- Densidad de la masa ósea: DMO: Densitometría: T- SCORE
- Calcio en orina de dos horas expresado como CaO mg/dL
- Creatinina en orina de dos horas expresada como CrO mg/dL
- Índice calcio/creatinina expresado como CaO/CrO mg/mg

Adicionalmente, y para evaluar el comportamiento estadístico se graficaron curvas de cada variable *versus* decenio de vida. En cada variable se establecieron las medidas de tendencia central y de dispersión, además de múltiples correlaciones intergrupales *versus* la edad, para finalmente desarrollar una fórmula inferencial que nos permita calcular el índice que denominaremos Edad Metabólica Ósea.

Resultados

Partiendo de un total de 3,250 expedientes se seleccionaron 1,117 casos que cumplieron los criterios del protocolo (figura 1).

Las pacientes tuvieron en promedio y desviación típica una edad de 55 ± 12 años, talla 1.50 ±

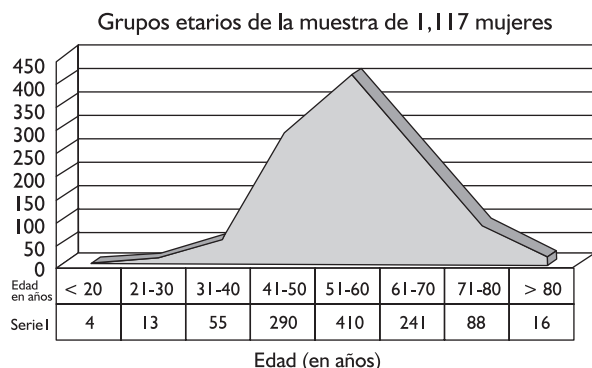


Figura 1. Curva de distribución de las 1,117 mujeres mexicanas estudiadas en clínica de osteoporosis, conforme al decenio de edad correspondiente.

Cuadro V. Medidas de tendencia central y de dispersión conforme a la estadística paramétrica de la edad y las variables relacionadas a la somatometría.

	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	IMC kg/m ²
+2DE	79	1.7	85.4	30
Media	55	1.5	62.9	26
-2DE	30	1.4	40.4	21
DE	12	0.1	11.3	2
CV%	22%	5%	18%	8%

DE=desviación estándar; CV=coeficiente de variación

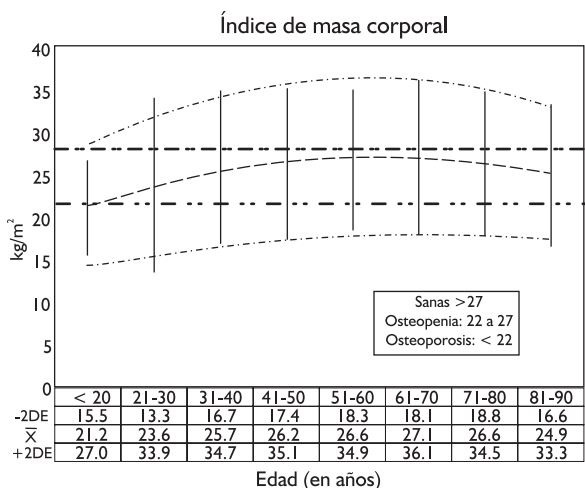


Figura 2. Comportamiento cronobiológico de la somatometría determinada como índice de masa corporal kg/m² en una muestra de 1,117 mujeres mexicanas de menos de 20 a más de 80 años.

0.10 m, peso 62.9 ± 11.3 kg e índice de masa corporal de 26 ± 2 kg /m² (cuadro V y figura 2).

Observamos que el índice de peso-talla se modifica continuamente a lo largo de la vida alcanzando su nivel máximo entre los 60 y los 70 años con un coeficiente de correlación de 0.97 entre los 20 y los 65 años de edad (figura 2).

Laboratorio clínico:

Las pruebas de calcio y creatinina en orina mostraron una gran variabilidad a lo largo de la vida (CV = 83%) mientras que el índice Ca/Cr tuvo

Cuadro VI. Estadística paramétrica de las pruebas de laboratorio aplicadas al total del grupo de mujeres mexicanas ambulatorias que cumplió los criterios de selección (n = 1,117) para estudio de osteoporosis.

Límites	Ca O	Cr O	Ca/Cr
Máx	53.00	155.58	0.34
Mín	0.70	2.06	0.01
DE	11.57	34.02	0.08
CV	83%	83%	47%
+2DE	48.66	143.09	0.41
+1DE	25.52	75.05	0.25
Media	13.95	41.03	0.17

un coeficiente de variación biológica de 47% ($\bar{x} = 0.17$, DE ± 0.08) (cuadro VI y figuras 3, 4, y 5).

Observamos que la calciuria cambia continuamente a lo largo de la vida alcanzando su nivel máximo entre los 50 y los 60 años. Con un coeficiente de correlación independiente de la edad (no significativo) lo que lo descalifica para ser empleado en la fórmula que denominamos EMO (figura 3).

La presencia de creatinina en la orina desciende progresivamente a lo largo de la vida, alcanzando su nivel máximo entre los 70 y los 80 años, con un coeficiente de correlación de -0.70 (figura 3).

La relación calcio creatinina en la orina aumenta progresivamente a lo largo de la vida alcanzando

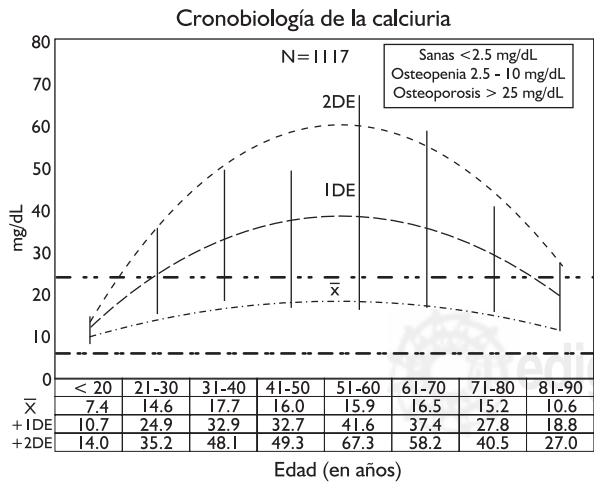


Figura 3. Comportamiento cronobiológico de la calciuria determinada en la segunda orina de la mañana (colección de 2 horas) expresada como concentración/volumen.

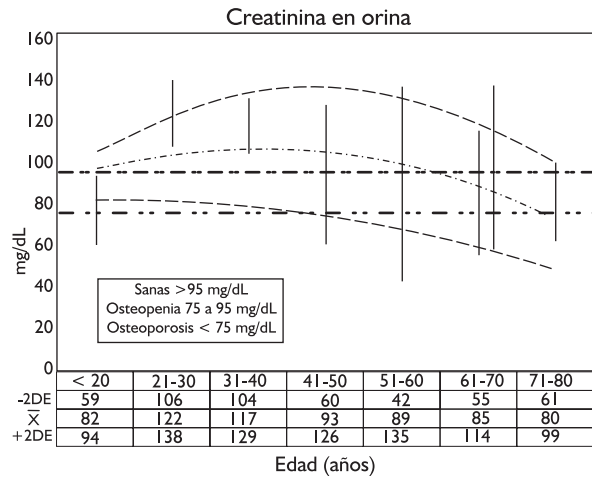


Figura 4. Comportamiento cronobiológico de la creatinina determinada en la segunda orina de la mañana (colección de 2 horas) expresada como concentración/volumen en 1,117 mujeres mexicanas, incluidas en el estudio de osteoporosis.

su nivel máximo entre los 60 y los 70 años, con un coeficiente de correlación de 0.96 (figura 5).

Densitometría:

Se observó que el T-Score desciende progresivamente a lo largo de la vida alcanzando su nivel mínimo entre los 80 y los 90 años, con un coeficiente de correlación negativa de -0.89 (figura 6).

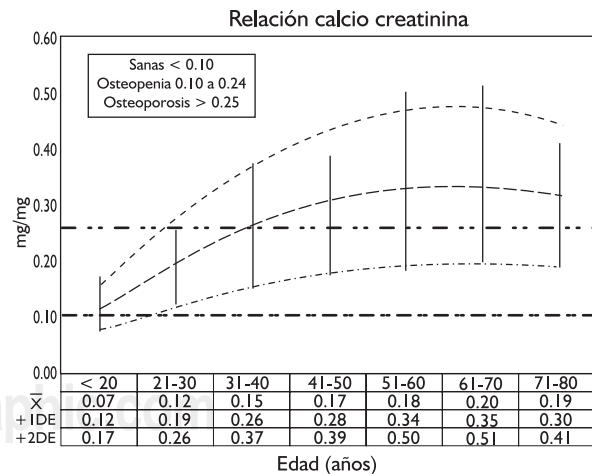


Figura 5. Comportamiento cronobiológico del índice calcio/creatinina en la segunda orina de la mañana (colección de dos horas) expresada como concentración/concentración en 1,117 mujeres mexicanas ambulatorias, incluidas en el estudio de osteoporosis.

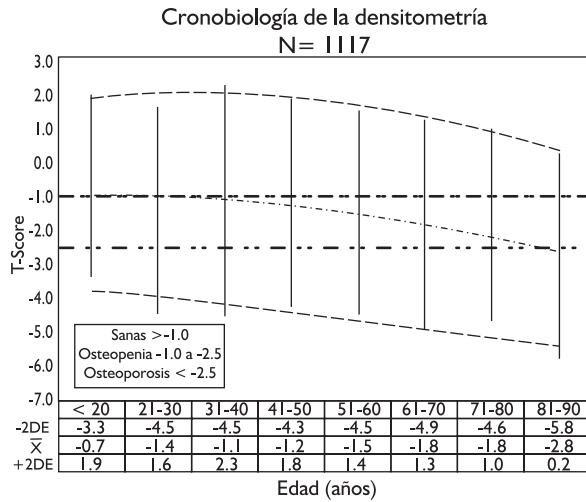


Figura 6. Cronobiología de la densidad de la masa ósea (DMO) determinada en diversas regiones corporales expresada como T-Score, en un grupo de 1,117 mujeres mexicanas, ambulatorias, incluidas en el estudio de osteoporosis.

Abreviaturas comunes a los cuadros y figuras:

- IMC = Índice de masa corporal
- CaO / CrO = Calcio en orina/Creatinina en orina
- DMO = Densidad de masa ósea

Cuadro VII. Cronobiología de los marcadores biológicos de osteoporosis en 1,117 mujeres mexicanas.

Media Edad	IMC kg/m ²	Ca O/Cr O mg/mg	DMO T-Score
15	21.2	0.07	-0.7
25	23.6	0.12	-1.4
35	25.7	0.15	-1.1
45	26.2	0.17	-1.2
55	26.6	0.18	-1.5
65	27.1	0.20	-1.8
75	26.6	0.19	-1.8
85	24.9	0.23	-2.8
Máx	27.1	0.2	-0.7
Mín	21.2	0.1	-2.8
Media	25.3	0.2	-1.6
DE	2.0	0.1	0.6
CV%	8%	31%	-40%
+2DE	29.2	0.27	-0.3
+1DE	27.2	0.21	-0.9
-1DE	23.3	0.11	-2.2
-1DE	21.3	0.06	-2.8

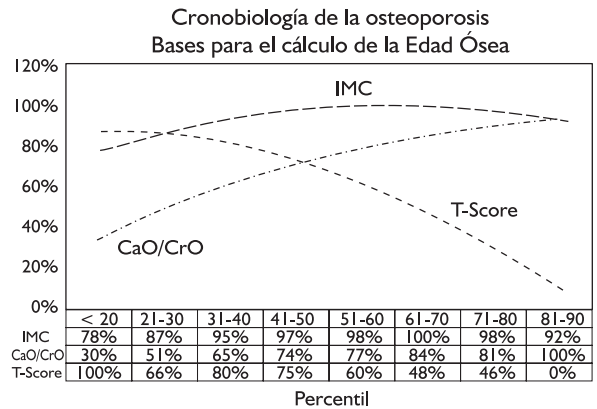


Figura 7. Representación cronobiológica porcentual de las tres variables que se emplean para el cálculo de la edad metabólica ósea.

Sobre la base de todo lo anterior se desarrolló una tabla y un gráfico, *cuadro VII y figura 7*, con el comportamiento de las medidas de tendencia central con las tres variables que tuvieron los mejores coeficientes de correlación versus la edad.

Niveles de decisión clínica:

Sobre la base de toda la información generada previamente, se estableció un cuadro de criterios diagnóstico para tres niveles, tomando como base la densitometría y las correlaciones con las variables somatométricas y de laboratorio, *cuadro VIII*.

Discusión

Sobre la base de todo lo anterior, consideramos que la importancia de este trabajo radica fundamentalmente en tres aspectos:

Cuadro VIII. Niveles de decisión clínica para el manejo de pacientes en la clínica de osteoporosis.

Variables	Sano	Osteopenia	Osteoporosis
IMC	> 30.0	25.0 a 30.0	< 25.0
T-Score	> -1.0	-1.0 a -2.5	< -2.5
Ca O mg/dL	< 2.5	2.5 a 25.0	> 25.0
Cr O mg/dL	> 95.0	75 a 95	< 75.0
Ca/Cr mg/mg	< 0.10	0.10 a 0.24	≥ 0.25

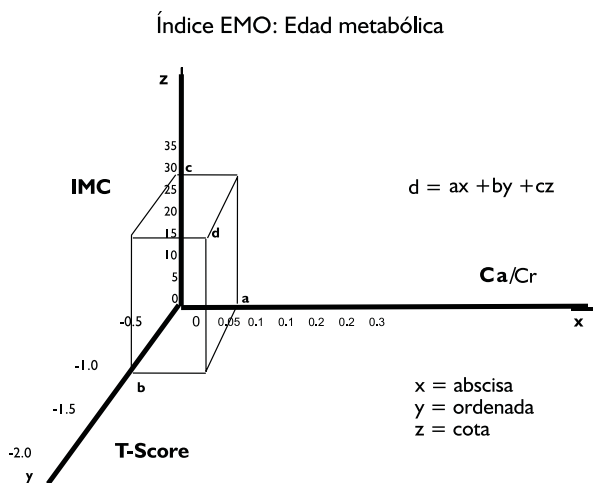


Figura 8. Representación gráfica de la ecuación de primer grado de las tres variables que determina la edad ósea metabólica representada como punto "d".

Cuadro VIIIa. Factores que se emplean para el cálculo de la edad ósea metabólica sobre la base de la ecuación de la recta ($y = mx + b$) en donde y = edad calculada, m = pendiente, x = dato de la variable en cuestión, b = ordenada en el origen.

Edad	r	Pendiente	Intersección
IMC	0.97	4.0	-40.0
Ca/Cr	0.96	200.0	10.0
DMO	-0.92	-12.5	45.0

1. Convencer a la comunidad médica de que la osteoporosis representa un verdadero reto de salud pública.
2. Establecer límites de referencia nacionales y niveles de decisión clínica para las variables involucradas en el estudio de este problema que permitan comprender mejor la enfermedad para tomar mejores decisiones médicas.
3. Evaluar la posibilidad de desarrollar una fórmula para calcular la edad ósea metabólica.

La osteoporosis es un padecimiento debilitante del esqueleto óseo, reconocido por la Organización Mundial de la Salud como uno de los cinco principales problemas de salud pública mundial.¹

La enfermedad usualmente se inicia en etapas tardías de la vida, y su prevalencia se incrementa con la edad, comprometiendo a alrededor de 35% de las personas mayores de 65 años. Adicionalmente, otro 16% de la población en ese grupo de edad sufre de algún grado de osteopenia, o disminución de la densidad mineral ósea que no alcanza aún el grado de osteoporosis. En México la población mayor de 60 años sujeta a intervención para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis es de alrededor de 3.5 millones de personas. Otros 6.7 millones entre los 35 y los 60 años sufren de algún grado de osteopenia y 15 millones de personas menores de 35 años llegarán a esa edad (cuando se alcanza la llamada masa ósea pico, y ya no se forma hueso nuevo sin intervención farmacológica directa) con alguna disminución en la masa ósea pico. Por lo tanto, en México la población total que podría requerir de una intervención terapéutica por osteoporosis es probablemente de alrededor de 24.5 millones de personas, de las que alrededor de 18% se concentra en la ciudad de México, haciendo de ello un problema prioritario para iniciar programas de diagnóstico, prevención y tratamiento oportunos. Es importante hacer notar que a pesar del alto riesgo de fractura que la enfermedad conlleva, y del alto número de pacientes que la sufren, únicamente 150,000 pacientes reciben algún tipo de tratamiento, al que usualmente se adhieren pobremente y por corto tiempo.

Una razón para la falta de búsqueda de atención y para la mala adherencia al tratamiento es que los pacientes con osteoporosis usualmente no presentan síntoma alguno, y en muchos de ellos una fractura vertebral, del antebrazo o del fémur es la primera manifestación de la enfermedad. En el caso de las fracturas femorales, el costo directo de la atención de cada una se estima en alrededor de \$20,000.00 dólares americanos, que incluye los gastos directos de la hospitalización, cirugía y material de prótesis, y los costos de rehabilitación durante el primer año. Si consideramos que en el país ocurren aproximadamente 100 fracturas de fémur diarias, los costos anuales por el tratamiento y rehabilitación de esta com-

plicación son de aproximadamente 730 millones de dólares americanos. A este costo hay que agregar aquél (difícilmente cuantificable) de la discapacidad y dependencia de terceros.

El segmento de la población en que ocurren las fracturas por osteoporosis es el de la población senil, que crecerá con un promedio de dos millones de personas por año durante los próximos cinco años, ritmo de crecimiento que después será mayor, ya que por cada una de las personas que hoy tienen 60 años de edad o más, ya existen otros 13.2 mexicanos.

Es notable que a pesar de la importancia médica y epidemiológica de la osteoporosis y de sus antecedentes clínicos (pobre formación de reserva ósea, osteopenia y destrucción acelerada de hueso) en México no contamos con programas integrales para su prevención, detección temprana y tratamiento oportunos, aunque el costo del establecimiento de dichos programas sería significativamente menor que el costo de las complicaciones de la enfermedad.

Partiendo de la premisa de que no se puede mejorar lo que no se ha controlado, medido, definido, ni documentado previamente, consideramos que el hecho de contar con niveles de decisión clínica para ubicar a las mujeres dentro de tres grupos: sanas, osteopénicas y osteoporóticas, en bases somatométricas, densitométricas de masa ósea y parámetros de laboratorio, aumentarán la confiabilidad del diagnóstico clínico.

Indudablemente, es de interés médico el poder calcular la EMO tanto en medicina preventiva, como en el cálculo del riesgo de fractura, —hecho que seguramente no puede pasar desapercibido por las compañías de seguros—. En este trabajo hemos establecido las fórmulas de regresión lineal para este objetivo, fijando la base para la realización de otro estudio en el que habrá de compararse la EMO antes y después de la intervención médica terapéutica.

Referencias

1. Tamayo J. How frequent is osteoporosis? *Journal of Bone and Mineral Research* 1997.
2. XI Censo General de Población y Vivienda, 1990. México. INEGI, 1991-1998.
3. Encuesta nacional sobre la sociodemográfica del envejecimiento, 1994. México. INEGI, 1995.
4. Encuesta Nacional de Empleo, 1990. Informe único, México. INEGI, 1990.
5. Programa Nacional de la Mujer, 1996. México. Secretaría de Gobernación, 1996.
6. Alianza en favor de la mujer del Distrito Federal, 1998. Informe único, México. Gobierno del Distrito Federal, 1998.
7. Halberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiol* 1969; 31: 675-725.
8. Ahlgren A, Halberg F. *Cycles of nature: an introduction to biological rhythms*. National Science Teachers Association, Washington, D.C., 1990, 87 pp.
9. Aréchiga H. *Circadian rhythms. Current opinion in neurobiology* 1993; 3: 1005-1010.
10. Sánchez de la Peña S. The feed sideward of cephaloadrenal immune interactions. *Chronobiology* 1993; 20: 1-52.
11. Halberg F. Quo vadis basic and clinical Chronobiology. *Am J Anat* 1983; 168: 543-594.
12. Sánchez de la Peña S. Conceptos básicos en cronobiomedicina. *Rev Med IMSS* 1996; 132(4): 123-135.
13. Portela A. Cronobiología en medicina y cirugía. *Gac Méd Méx* 1996; 132(4): 409-423.
14. Smolensky MH. Chronobiology and Chronotherapeutics. Applications to Cardiovascular Medicine. *Am J Hypertension* 1996; 9: 11-21.
15. Arendt J. Biological Rhythms: The Science of Chronobiology. *JR Coll Physicians Lond* 1998; 32: 27-35.
16. Soler A. Perfil de edad biológica en una población laboral. *Geriatrka* 1990; 6: 17-21.
17. Iguchi A. Assessment of biological age and indices of aging. *Nippon Ronen* 1996; 33: 806-810.
18. Touitou Y. Chronobiological approach of aging. *Pathol Biol* 1996; 44: 534-546.
19. Dean W. Biological aging measurement. *Geronto Geriatrics* 1998; 1: 64-85.
20. IFCC Expert panel on theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *Clin Chem* 1979; 25: 1506.
21. IFCC Expert panel on theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 841.
22. IFCC Expert panel on theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 749.
23. Barnett RN. *Clinical laboratory statistics*. Boston USA: Little Brown & Co, 1971.
24. Statland BE. *Clinical decision levels for laboratory tests*. NJ USA: Medical Economic Books, 1983.
25. Winkel P, Statland BE. Interpreting laboratory results: reference values and decision making. In: J Bernard Henry. *Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods*. 18th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991.
26. Terrés-Speziale AM. Influencia de la edad en los valores de referencia del antígeno específico de la próstata en población mexicana. *Rev Mex Patol Clin* 1998; 45: 85-95.
27. Terrés-Speziale AM, Alcántara GLE. Glicemia. Límites de Referencia Biocronológicos y Niveles de Decisión Clínica. *Rev Mex Patol Clin* 1999; 46: 133-143.
28. Terrés-Speziale AM, Martínez ME. Cronobiología: niveles hormonales en mujeres mexicanas. *Rev Med IMSS* 2000; 37(5): 341-348.
29. Terrés-Speziale AM, Razo MD. Fórmula roja: límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Med IMSS* 2000; 38(4): 313-321.
30. Terrés SAM. Marcadores biológicos de envejecimiento. *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47(2): 119-120.
31. Terrés-Speziale AM. El laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario. *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47(4): 202-218.
32. Terrés-Speziale AM. Lípidos: aplicación de niveles de decisión clínica. Cronobiología en México. *Rev Med IMSS* 2001; 39(2): 97-104.
33. Terrés-Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento en el hombre mexicano. *Rev Med IMSS* 2001; 39(3): 199-206.