

Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana

Palabras clave: Intervalo de referencia, biometría hemática, hematología, México.

Key words: Reference intervals, blood count, hematology, Mexico.

Recibido: 10/04/2012

Aceptado: 19/04/2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Pablo Díaz Piedra,* Gabriela Olay Fuentes,* Ricardo Hernández Gómez,* R Daniel Cervantes-Villagrana,** José Miguel Presno-Bernal,** Luz Elena Alcántara Gómez*

* Laboratorio Carpermor.

** Grupo Diagnóstico Médico Proa.

Correspondencia:

QFB. Pablo Díaz Piedra

Laboratorio Carpermor

Alfonso Herrera núm. 75, Col. San Rafael, 06470 México D.F.

Tel: 5140-7600 Ext. 52007, 52008 E-mail: pablo.diaz@carpermor.com.mx

Resumen

La biometría hemática es uno de los exámenes utilizados para la valoración diagnóstica hematológica de un paciente. Los valores hematológicos de sujetos sanos pueden variar según las características individuales y el entorno de una población. Por lo tanto, los intervalos de referencia en hematología varían de acuerdo con la edad, sexo, altitud, etcétera. El objetivo de este estudio fue determinar los intervalos de referencia de la biometría hemática completa en la población mexicana. Se analizaron 654,047 resultados de individuos de ambos géneros. Se utilizó el método no-paramétrico de Tukey para la detección de valores extremos y se determinaron los intervalos de referencia a través del método no-paramétrico recomendado por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) en su guía C28-A3. En los resultados obtenidos se observó la variabilidad de los intervalos calculados con respecto a los intervalos de referencia sugeridos por el fabricante de los siguientes parámetros: Leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), plaquetas, neutrófilos y linfocitos, tanto en porcentuales como en valores absolutos. El desplazamiento y los cambios de amplitud en los intervalos calculados, se presentó entre géneros y los grupos etarios establecidos; por lo tanto, es importante que cada laboratorio clínico determine los intervalos de referencia en la población analizada y bajo sus procedimientos analíticos.

Abstract

243

The blood count is one test used for hematology diagnostic assessment of a patient. Hematological values of healthy patients may vary according to individual characteristics and environment of a population. Therefore, the hematology reference intervals vary according to age, sex, height, etc. The aim of this study was to determine reference intervals of blood count in the Mexican population. Results of 654,047 individuals of both genders were analyzed. We used the nonparametric method of Tukey for the detection of extreme values and reference intervals determined by the method nonparametric recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guide in C28-A3. The results obtained showed the variability of the intervals calculated with respect to the reference intervals suggested by the manufacturer of the following parameters: leukocytes, erythrocytes, hemoglobin, MCV, platelets, neutrophils and lymphocytes, in percentage and absolute values. The displacement and amplitude changes in the estimated range, was between genders and among age groups established, so it is important that each clinical laboratory reference intervals determined in the study population and in their analytical procedures.

Introducción

La biometría hemática (BH) o hemograma es un estudio sanguíneo el cual se divide en tres bloques con base en los tipos de células sanguíneas analizadas: los leucocitos, los eritrocitos y las plaquetas. La interpretación correcta del hemograma orienta al médico para el diagnóstico oportuno de infecciones, anemias, leucemias, parasitosis, policitemias, enfermedades del sistema inmunitario, patologías de la hemostasia, entre otras.^{1,2} El estudio de la biometría hemática completa incluye el análisis morfológico (tamaño, forma y volumen celular) y cuantitativo de las células sanguíneas mencionadas.²

El intervalo de referencia para muchas pruebas de laboratorio se define por los valores umbral entre los cuales caen los resultados de un porcentaje determinado (generalmente 95%) de individuos aparentemente sanos.³ Los intervalos de referencia de estas pruebas de laboratorio tradicionalmente se toman de los insertos que contiene el reactivo con el que se procesa la prueba; en la mayoría de los casos estos valores corresponden a una población distinta a la que se aplican en laboratorios mexicanos, que contienen una mezcla étnica diferente a la que aporta el inserto. En hematología, así como en otras áreas clínicas, es importante establecer los límites de referencia en la población que se analizará de manera rutinaria.⁴ La variabilidad en los valores de referencia depende de muchos factores como: el género, la edad del paciente, las características fenotípicas y genotípicas de la población, la dieta, la ubicación geográfica (como la altitud) y el método utilizado, entre otros.⁵⁻⁷ El objetivo de este trabajo fue determinar los límites de referencia para la biometría hemática en la población mexicana que acude a realizar sus estudios clínicos en el Laboratorio Carpermor, SA de CV.

Material y métodos

Se analizaron 654,047 resultados hematológicos de individuos de uno u otro género. Las muestras

sanguíneas fueron obtenidas y procesadas durante el mes de Abril de 2010 en el Laboratorio Carpermor, SA de CV. De acuerdo con la Ley General de Salud, el estudio no representa un riesgo físico y de confidencialidad, por lo tanto, no requirió la firma de consentimiento de los pacientes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Laboratorio Carpermor.

Cada muestra fue analizada por citometría de flujo con citoquímica en el instrumento ADVIA® 120 (*Hematology System, SIEMENS*). Los datos obtenidos se clasificaron en los 20 parámetros evaluados: Leucocitos (LEU), eritrocitos (ERI), hemoglobina (HMG), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), amplitud de la distribución del volumen de eritrocitos (ADE), las plaquetas (PLT), el porcentaje de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y células grandes sin teñir (*large unstained cells, LUC*); finalmente, la cuenta absoluta de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. La partición de los intervalos de referencia se determinó de acuerdo al sistema de intervalos de referencia utilizado en el Laboratorio Carpermor.

Métodos estadísticos

I. Detección de valores extremos. La detección de valores extremos en cada uno de los subgrupos se realizó con el método no-paramétrico de Tukey. El método consistió en calcular los cuartiles inferior (Q_1 , percentil 25%) y superior (Q_3 , percentil 75%) del conjunto de datos, así como el rango intercuartil (RIC), obtenido de la sustracción, $Q_3 - Q_1$. Posteriormente, se calcularon los límites superior e inferior de acuerdo a las siguientes fórmulas:

$$\text{Límite inferior} = Q_1 - 1.5 \times \text{RIC}$$

$$\text{Límite superior} = Q_3 + 1.5 \times \text{RIC}$$

Los datos ubicados fuera de cualquiera de los límites se consideraron como valores extremos, y no se utilizaron para la determinación de los intervalos de referencia. Este procedimiento se repitió en cada conjunto de datos hasta anular todos los valores extremos.

2. Determinación de intervalos de referencia.

La determinación de los Intervalos de Referencia para cada subgrupo de datos se realizó haciendo uso del método no-paramétrico recomendado por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) en su guía C28-A3. El método consiste en ordenar el número de observaciones por magnitud en orden descendente. Posteriormente, determinaron los límites de referencia inferior (percentil 2.5%) y superior (percentil 97.5%) a través de las siguientes expresiones:

$$\text{Límite de referencia inferior } (r_1) = 0.025 x (n + 1)$$

$$\text{Límite de referencia superior } (r_2) = 0.975 x (n + 1)$$

Debido a que los valores obtenidos de r_1 y r_2 generalmente no son números enteros, los límites se determinaron por interpolación entre los datos correspondientes a los rangos en cada uno de los límites.

Resultados

Los resultados obtenidos del cálculo de intervalos de referencia para la concentración de leucocitos, eritrocitos y hemoglobina se muestran en el cuadro I. A partir de los intervalos de referencia calculados, se determinó que las concentraciones de leucocitos y eritrocitos son similares entre los géneros. Además, los intervalos de referencia calculados para los leucocitos y los eritrocitos se encontraron desplazados a la izquierda de los intervalos de comparación. El intervalo de referencia calculado para los eritrocitos en las mujeres fue ligeramente menor que el intervalo para los hombres (3.84-5.44 y 4.02-6.10 millones/ μL , respectivamente), y am-

bos intervalos tuvieron un rango más amplio que los utilizados actualmente. El rango de concentración de hemoglobina en hombres fue mayor que la obtenida en mujeres con 10.06-18.50 y 11.14-16.30 g/dL, respectivamente. Estos intervalos estaban desplazados hacia la izquierda de los intervalos de comparación (cuadro I).

El cuadro II muestra los intervalos obtenidos para el hematocrito, VCM, HCM, CMHC, ADE y plaquetas. En el hematocrito, los valores calculados para el género femenino fueron similares en el límite inferior respecto al género masculino, con valores de 33.68 y 32.37%, respectivamente; y ambos intervalos coincidieron en el límite superior del hematocrito con un valor de 49.4%. Cuando se compararon con los intervalos de referencia actuales, en el género femenino se observa una menor amplitud del rango de comparación (37-47%) contra el calculado (33.68-49.40%).

Los intervalos calculados para el VCM de ambos géneros son prácticamente iguales, sólo difieren en el límite bajo por 0.55 unidades; pero los intervalos de referencia actuales presentaron un rango más pequeño que los calculados. Al igual que el VCM, los intervalos calculados de HCM son muy similares entre los géneros, difieren en 0.4 unidades para el límite bajo y 0.3 unidades en el límite alto. Estos rangos se desplazaron ~ 2 pg hacia la derecha en comparación con los rangos actuales de HCM (cuadro II).

En la CMHC se obtuvieron intervalos de referencia similares entre los géneros con diferencias en los límites inferior y superior con 0.6 y 0.4 g/dL, respectivamente. Comparados estos rangos con los actuales, se encuentran desplazados hacia la izquierda ~ 1 g/dL de diferencia. El intervalo de ADE o RDW se observa desplazado hacia la derecha en comparación con el intervalo de referencia usado actualmente. En los intervalos obtenidos para las plaquetas fueron más estrechos que sus pares actuales, el límite bajo de los intervalos actuales contemplan, en promedio, 10,000 plaquetas/ μL más que el límite inferior obtenido en el cálculo.

En el caso del límite superior calculado para plaquetas, tuvo un desplazamiento promedio hacia la izquierda de 90,000 plaquetas/ μL respecto al límite alto actual con 500,000 plaquetas/ μL (*cuadro II*).

El *cuadro III* muestra los datos obtenidos para la cuenta diferencial porcentual y los valores absolutos de los leucocitos. En la cuenta diferencial porcentual se determinó que los intervalos de referencia

Cuadro I.				
Género	Edad (años)	n	Intervalo calculado	Intervalo del inserto
Leucocitos (miles/μL)				
Femenino	0-1	141	5.10 – 18.10	4.5 – 17.0
	2-5	367	4.04 – 13.10	6.0 – 14.0
	6-10	434	3.67 – 10.09	5.0 – 14.0
	11-15	512	3.59 – 10.73	5.0 – 13.0
	16-20	843	3.98 – 10.80	4.5 – 13.0
	> 20	18,723	3.56 – 10.30	4.5 – 10.0
Masculino	0-1	178	5.01 – 18.10	4.5 – 17.0
	2-5	468	4.29 – 12.40	6.0 – 14.0
	6-10	437	3.60 – 10.10	5.0 – 14.0
	11-15	469	3.50 – 9.08	5.0 – 13.0
	16-20	599	3.45 – 9.12	4.5 – 10.0
	> 20	11,280	3.84 – 9.79	4.5 – 10.0
Eritrocitos (millones/μL)				
Femenino	0-1	141	3.84 – 5.50	4.5 – 5.3
	2-5	367	4.16 – 5.52	4.0 – 5.2
	6-10	434	4.31 – 5.64	4.3 – 5.4
	11-15	512	4.33 – 5.63	4.3 – 5.4
	16-20	843	4.00 – 5.46	4.5 – 5.2
	> 20	18,744	3.87 – 5.44	4.5 – 5.2
Masculino	0-1	178	4.02 – 5.49	4.7 – 5.3
	2-5	469	4.25 – 5.66	4.0 – 5.2
	6-10	437	4.41 – 5.69	4.3 – 5.4
	11-15	469	4.62 – 6.05	4.3 – 5.4
	16-20	600	4.81 – 6.18	4.7 – 5.8
	> 20	11,289	4.39 – 6.10	4.7 – 5.8
Hemoglobina (g/dL)				
Femenino	0-1	141	11.14 – 14.70	12.0 – 15.0
	2-5	367	11.40 – 15.79	11.5 – 15.0
	6-10	434	12.16 – 16.10	12.6 – 15.5
	11-15	512	12.90 – 16.30	13.0 – 15.5
	16-20	845	12.20 – 16.20	12.0 – 16.0
	> 20	18,926	11.70 – 16.30	12.0 – 16.0
Masculino	0-1	178	10.60 – 15.36	14.0 – 15.0
	2-5	469	11.60 – 15.30	11.5 – 15.0
	6-10	437	12.50 – 16.00	12.6 – 15.5
	11-15	469	13.20 – 17.62	13.0 – 15.5
	16-20	600	14.90 – 18.65	14.0 – 18.0
	> 20	11,292	13.80 – 18.50	14.0 – 18.0

Cuadro II.				
Género	Edad (años)	n	Intervalo calculado	Intervalo comparación
Hematocrito (%)				
Femenino	0-1	140	33.68 – 46.15	37.0 – 40.0
	2-5	367	35.90 – 47.10	35.0 – 45.0
	6-10	434	37.10 – 48.00	36.0 – 46.0
	11-15	511	39.50 – 49.15	36.0 – 46.0
	16-20	843	36.60 – 49.17	37.0 – 47.0
	> 20	18,682	35.40 – 49.40	37.0 – 47.0
Masculino	0-1	159	32.37 – 44.92	32.0 – 40.0
	2-5	402	35.60 – 46.52	35.0 – 45.0
	6-10	385	37.10 – 48.00	36.0 – 46.0
	11-15	397	39.50 – 49.15	36.0 – 46.0
	16-20	533	36.60 – 49.17	40.0 – 54.0
	> 20	9,901	35.40 – 49.40	40.0 – 54.0
VCM (fL)				
Femenino	0-1	141	75.40 – 90.78	78.0 – 99.0
	2-5	367	78.30 – 90.80	70.0 – 99.0
	6-10	434	79.02 – 92.90	70.0 – 99.0
	11-15	513	80.92 – 96.57	75.0 – 99.0
	16-20	843	82.90 – 98.60	77.0 – 99.0
	> 20	18,682	83.30 – 100.0	78.0 – 99.0
Masculino	0-1	159	75.95 – 88.40	78.0 – 99.0
	2-5	402	75.91 – 89.74	70.0 – 99.0
	6-10	385	78.70 – 91.20	70.0 – 99.0
	11-15	397	81.20 – 94.10	75.0 – 99.0
	16-20	533	84.15 – 97.60	77.0 – 99.0
	> 20	9,901	84.40 – 100.0	78.0 – 99.0
HCM (pg)				
Femenino	Todas	21,042	26.8 – 33.2	27.0 – 31.0
Masculino	Todas	13,442	27.1 – 33.5	27.0 – 31.0
CMHC (g/dL)				
Femenino	Todas	21,042	31.0 – 34.4	32.0 – 36.0
Masculino	Todas	13,442	31.6 – 34.8	32.0 – 36.0
ADE (%)				
Femenino	Todas	21,042	12.0 – 17.7	12.0 – 17.7
Masculino	Todas	13,442	11.8 – 17.6	11.8 – 17.6
Plaquetas (miles/μL)				
Femenino	Todas	21,064	167 – 431	150 – 500
Masculino	Todas	13,438	147 – 384	150 – 500

Abreviaturas: VCM = Volumen corpuscular medio. HCM = Hemoglobina corpuscular media. CMHC = Concentración media de hemoglobina corpuscular. ADE = Amplitud de la Distribución del Volumen de Eritrocitos

Cuadro III.				
Género	Edad (años)	n	Intervalo calculado	Intervalo comparación
Neutrófilos (%)				
Ambos	0 - 1	171	12.20 - 53.47	10.0 - 74.0
	2 - 5	738	20.00 - 65.70	25.0 - 50.0
	6 - 10	829	26.28 - 69.60	25.0 - 58.0
	11 - 15	935	32.42 - 71.38	25.0 - 60.0
	16 - 20	1402	36.49 - 75.71	34.0 - 74.0
	> 20	28,966	39.60 - 76.10	34.0 - 74.0
Linfocitos (%)				
Ambos	0 - 1	171	28.20 - 78.66	21.0 - 65.0
	2 - 5	738	23.89 - 70.36	30.0 - 60.0
	6 - 10	829	18.48 - 62.98	21.0 - 45.0
	11 - 15	935	18.30 - 57.07	21.0 - 45.0
	16 - 20	1402	16.56 - 51.65	21.0 - 48.0
	> 20	28,966	15.50 - 48.60	21.0 - 48.0
Monocitos (%)				
Ambos	0 - 1	171	0.21 - 12.30	2.0 - 12.0
	2 - 5	738	1.74 - 11.00	2.0 - 10.0
	6 - 10	829	2.64 - 10.10	2.0 - 9.0
	11 - 15	935	3.10 - 9.80	2.0 - 9.0
	16 - 20	1402	3.30 - 9.60	2.0 - 8.0
	> 20	28,966	3.40 - 10.10	2.0 - 8.0
Basófilos (%)				
Femenino	Todas	20,237	0.0 - 1.4	0.0 - 1.0
Masculino	Todas	12,804	0.0 - 1.6	0.0 - 1.0
Eosinófilos (%)				
Femenino	Todas	20,237	0.3 - 5.5	1.0 - 4.0
Masculino	Todas	18,804	0.3 - 4.5	1.0 - 4.0
LUC (%)				
Femenino	0 - 16	433	1.1 - 4.9	0.0 - 5.0
	> 16	6,072	1.0 - 3.4	0.0 - 4.0
Masculino	0 - 16	443	1.3 - 4.8	0.0 - 5.0
	> 16	3629	1.1 - 3.4	0.0 - 4.0
Neutrófilos absolutos (miles/μL)				
Ambos	0 - 1	171	1.04 - 5.82	0.60 - 7.40
	2 - 5	738	1.15 - 5.87	1.50 - 7.00
	6 - 10	829	1.21 - 5.63	1.25 - 8.12
	11 - 15	935	1.31 - 5.71	1.25 - 7.80
	16 - 20	1401	1.63 - 6.75	1.80 - 8.00
	> 20	28,965	1.71 - 6.48	1.53 - 7.40

Continuación Cuadro III.				
Género	Edad (años)	n	Intervalo calculado	Intervalo de comparación
Linfocitos absolutos (miles/μL)				
Ambos	0 - 1	171	2.58 - 7.86	1.80 - 11.05
	2 - 5	738	1.65 - 6.39	1.80 - 8.40
	6 - 10	829	1.30 - 4.30	1.05 - 6.30
	11 - 15	935	1.18 - 3.78	1.05 - 5.85
	16 - 20	1,401	1.15 - 3.36	0.94 - 4.80
	> 20	28,965	0.99 - 3.24	0.94 - 4.80
Monocitos Absolutos (miles/μL)				
Ambos	0 - 1	171	0.02 - 1.32	0.09 - 2.04
	2 - 5	738	0.09 - 0.86	0.12 - 1.40
	6 - 10	829	0.15 - 0.75	0.10 - 1.26
	11 - 15	935	0.16 - 0.69	0.10 - 1.17
	16 - 20	1,401	0.18 - 0.72	0.09 - 0.80
	> 20	28,965	0.19 - 0.71	0.09 - 0.80
Eosinófilos absolutos (miles/μL)				
Ambos	0 - 1	171	0.00 - 0.62	0.06 - 0.72
	2 - 5	738	0.02 - 0.39	0.06 - 0.56
	6 - 10	829	0.02 - 0.34	0.05 - 0.56
	11 - 15	935	0.03 - 0.35	0.05 - 0.52
	16 - 20	1,401	0.02 - 0.30	0.04 - 0.40
	> 20	28,965	0.02 - 0.32	0.04 - 0.40
Basófilos absolutos (miles/μL)				
Ambos	0 - 20	4,075	0.0 - 0.09	0.01 - 0.10
	> 20	28,965	0.0 - 0.09	0.01 - 0.10

LUC = Células grandes sin teñir (*large unstained cells*).

249

calculados para los valores porcentuales de los neutrófilos y linfocitos fueron más amplios que los intervalos actuales. El intervalo porcentual calculado para los monocitos se observó desplazado hacia la derecha $\sim 1\%$ en ambos extremos. En el caso de los basófilos, el intervalo fue ligeramente desplazado hacia la derecha en el límite superior con $\sim 0.5\%$ del intervalo actual. Los eosinófilos mostraron intervalos más amplios en ambos extremos con respecto a los intervalos actuales, con una diferencia considerable en el límite superior del género femenino de 1.5%. Mientras que el porcentaje de LUC mostró intervalos más estrechos que

los intervalos actuales, principalmente en pacientes mayores de 16 años. Los intervalos de referencia para los valores absolutos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos mostraron un rango más reducido en comparación con los intervalos de referencia actuales (*cuadro III*).

Discusión

La biometría hemática es uno de los exámenes con mayor relevancia para la valoración diagnóstica de pacientes con enfermedades hematológicas. En la actualidad, los valores hematológicos son indispen-

sables en la práctica médica porque permiten la toma decisiones de tipo diagnóstico, terapéutico o simplemente para el monitoreo de un paciente. Los resultados de las determinaciones de las pruebas de laboratorio clínico, son interpretados con base en su comparación con los valores de referencia, los cuales varían de acuerdo a las características individuales y el entorno de una población.

El CLSI recomienda la partición en grupos etarios para poder establecer intervalos más confiables y evitar la variabilidad de los cambios fisiológicos normales en el transcurso de la vida de un individuo.⁸ En la población analizada se determinó en un estudio previo, los cambios biocronológicos en los intervalos de referencia.⁹ La comparación de los resultados obtenidos en la biometría hemática y los intervalos de referencia establecidos por el fabricante mostró variaciones: En el caso de los leucocitos, la variabilidad con respecto a los intervalos de comparación es hasta ~ 3.92 miles/ μL en ambos géneros. Los eritrocitos varían hasta 1.5 millones/ μL y en la hemoglobina se obtuvo variación de 2.12 g/dL. La variabilidad en los intervalos de las plaquetas es de 3 hasta 116 miles/ μL . El hematocrito tiene una variación de 0.33 hasta 6.15 %, mientras que en el VCM desde 0.40 hasta 10.6 fL.

250

En el caso de la serie blanca, se observan en neutrófilos rangos de diferencia de 1.28 hasta 20.53%, en linfocitos diferencias desde 2.52 hasta 17.98%. Los valores absolutos para neutrófilos se observan diferencias desde 0.04 y hasta 2.49 miles/ μL . Para los linfocitos observamos diferencias de 0.05 hasta 3.19 miles/ μL . Para la HCM, CMHC y ADE los intervalos difieren ligeramente. En el caso de los monocitos, eosinófilos y basófilos, tanto los valores porcentuales como los valores absolutos son muy similares a los utilizados actualmente. La variabilidad observada en los diferentes parámetros

evaluados involucra la altitud de la población analizada, entre otras variables geográficas y raciales.^{2,10}

Conclusiones

Los intervalos de referencia en hematología varían de acuerdo a la edad, sexo, altitud, por lo cual cada laboratorio debería establecer sus propios límites de referencia. En los resultados obtenidos presentan variabilidad con respecto a los valores de referencia, los siguientes parámetros: Leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, VCM, plaquetas, neutrófilos y linfocitos, tanto en porcentuales como en valores absolutos.

Referencias

1. Almaguer CG. Interpretación clínica de la biometría hemática. Medicina Universitaria 2003; 5 (18): 35-40.
2. Hurtado RM, Mellado YO, Flores GR, Vargas PV. Semiología de la citometría hemática. Rev Fac Med UNAM 2010; 53 (4): 36-43.
3. Boyd JC. Defining laboratory reference values and decision limits: Populations, intervals, and interpretations. Asian J Androl 2010; 12: 83-90.
4. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concorde D, Trumel C, Braun JP. Reference values: A review. Vet Clin Pathol 2009; 38 (3): 288-298.
5. Fraser CG. Biological variation: From principle to practice. USA: American Association for Clinical Chemistry; 2001. p. 91-116.
6. Gómez TPJC, Bustinza LE, Huarachi A. Valores de referencia de algunas pruebas bioquímicas y hematológicas en personas adultas sanas del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú 2000-2001. Rev Mex Patol Clin 2003; 50 (1): 41-49.
7. Terrés-Speziale MA. Importancia de la variabilidad biológica y de la relevancia médica en la Norma ISO-15189. Rev Mex Patol Clin 2006, 53(4): 185-196.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guidelines. 3rd ed. CLSI document C28-A3. Wayne, PA: 2008; 11-25.
9. Terrés-Speziale MA, Razo MD. Fórmula roja: límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica en población mexicana. Rev Med IMSS 2000; 38(4): 313-321.
10. Rodríguez MA, Schlotfeldt YE, Vela V, Inchaustegui JL, Herrera C, Rosales MA. Intervalos de confianza de la fórmula eritrocítica en habitantes adultos de la ciudad de Comitán de Domínguez (Chiapas, México). Higiene y Sanidad Ambiental 2007; 7: 270-275.