

Verificación y transferencia de intervalos de referencia de variables bioquímicas de rutina

Verification and transfer of reference intervals of routine biochemical variables

Leasnett Yoll-Guilarte¹ , Edgar Acosta-García² 

Resumen. Introducción. El correcto análisis en la interpretación de los resultados de cualquier analito biológico es esencial para la salud del paciente y está fuertemente ligado a contrastar dichos resultados con los intervalos biológicos referenciales que estén acorde a la población que está siendo analizada diariamente. El objetivo de este artículo, fue establecer intervalos referenciales (IR) en adultos para glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total y triglicéridos en un laboratorio clínico y comparar los valores obtenidos con los incluidos en los insertos para ese rango de edad. **Metodología.** La población fue de 561 adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, que acudieron a Biomasterclin Laboratorio en Valencia, Venezuela, y cuyas edades fueron de $57,1 \pm 18,1$ años. **Resultados.** Los IR obtenidos fueron glicemia 63,0-108,8 mg/dL, urea 17,7-54,9 mg/dL, creatinina 0,60-1,41 mg/dL, ácido úrico 0,89-7,26 mg/dL, colesterol total 78,5-251,1 mg/dL y triglicéridos 39,5-176,0 mg/dL. Los IR propuestos por la casa comercial empleada para la determinación de la glicemia y la creatinina pudieron ser transferidos a la población evaluada, mientras que el resto de los IR no. **Conclusión.** Debido a las diferencias que se presentan entre los IR en los estuches comerciales comparados con los de la población de individuos que acuden a los laboratorios clínicos, se hace necesario establecer IR para ser empleados en cada laboratorio clínico.

Palabras clave: intervalos de referencia, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico.

Abstract. Introduction. The correct analysis in the interpretation of the results of any biological analyte is essential for the health of the patient and it is strongly linked to comparing those results with reference ranges that are in accordance with

¹ Licenciada en Bioanálisis. Coordinadora de Biomasterclin Laboratorios. Valencia, Venezuela. E-mail: coordinaciondelaboratorio@biomasterclin.com.

² Licenciado en Bioanálisis, MSc en Nutrición, PhD en Nutrición. Analista de Calidad e Investigación, Biomasterclin Laboratorios. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Bioanálisis, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:365-374. <https://doi.org/10.36384/01232576.606>.

Recibido el 19 de abril de 2022; aceptado el 22 de julio de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022[®].

the population that is being analyzed on a daily basis. The objective of this study was to establish reference ranges in adults for glycemia, urea, creatinine, uric acid, total cholesterol and triglycerides in a clinical laboratory and compare the values obtained with those included in the inserts for the corresponding age group. **Methodology.** The population consisted of 561 apparently healthy adults of both sexes that attended Biomasterclin Laboratorio in Valencia, Venezuela, whose ages were 57.1 ± 18.1 years. **Results.** The reference ranges obtained for glycemia were 63.0-108.8 mg/dL, urea 17.7-54.9 mg/dL, creatinine 0.60-1.41 mg/dL, uric acid 0.89-726 mg/dL, total cholesterol 78.5-251.1 mg/dL and triglycerides 39.5-176.0 mg/dL. The reference ranges proposed by the commercial kits used for the determination of glycemia and creatinine could be transferred to the evaluated population, while the rest of the reference ranges could not. **Conclusion.** Due to the differences that occur between the reference ranges in commercial kits compared to those of the population of individuals who attend clinical laboratories, it is necessary to establish reference values in each clinical laboratory.

Keywords: reference intervals, blood glucose, urea, creatinine, uric acid.

Introducción

Para la correcta interpretación diagnóstica de cualquier medición biológica que se realice, es necesario comparar el valor de dichas mediciones con un rango de valores ya establecidos para el analito biológico a determinar. Estos valores son estudiados y tomados de una población de individuos aparentemente sanos y el resultado de los mismos se conoce como intervalos de referencia biológicos [1].

Estos intervalos dependen en gran medida de la población, ya que ciertas condiciones (edad, sexo, raza, estado socioeconómico y actividad física, entre otros) que afecten a una determinada población, no serán las mismas que afecten a otra población, y con esto, el valor asignado al rango de referencia puede ser significativamente diferente en una población u otra. Es por esto que los intervalos de referencia que vienen descritos en artículos, bibliografías o insertos de pruebas biológicas, entre otros, no

deben utilizarse con fines diagnósticos a menos de que la población que se haya utilizado para establecer esos intervalos de referencia, sea la misma población del laboratorio clínico [1,2].

Es importante resaltar también que la globalización tiene uno de los desafíos más importantes en el campo de la medicina de laboratorio, y es el de poder contar con resultados de laboratorio comparables en cualquier lugar donde se encuentre el paciente [3]. Para alcanzar esto, la estrategia más importante es lograr la trazabilidad de los resultados, la cual se establece a través de una serie de mediciones de materiales de referencia utilizadas jerárquicamente [4,5]. Lo ideal sería medir la muestra de rutina con un método de referencia, pero esto es imposible en la práctica corriente. Por esto, un paso clave, especialmente a nivel de los fabricantes de reactivos, ha sido definir que los valores asignados del material control o calibrador deben ser trazables a un material o método de referencia [6].

Además, este material control debe ser conmutable, es decir, se debe comportar como una muestra de paciente, ya que carece del efecto matriz. De esta forma, diferentes métodos resultan armonizados o estandarizados entre sí, independiente del método, procedimiento de medida o del laboratorio donde el test sea realizado y, por lo tanto, son comparables. Si existe un material y método de referencia, los resultados obtenidos serán además exactos o muy cercanos a lo real [3].

Adicionalmente, cada intervalo biológico de referencia debe ser creado mediante metodologías adecuadas y estandarizadas, cumpliendo así con la recomendación de la norma ISO 15189 del año 2008, donde indica en el apartado 5.5.2 Intervalos de referencia biológicos o valores de decisión clínica, que "el laboratorio debe definir los intervalos de referencia biológicos, debe documentar el fundamento de los intervalos de referencia, y debe comunicar esta información a los usuarios. Cuando un intervalo de referencia biológico, ya no sea pertinente para la población objeto del servicio, se deben hacer los cambios apropiados y comunicárselos a los usuarios" [7,8].

Todas las pruebas biológicas realizadas en el laboratorio clínico son de vital importancia para una interpretación diagnóstica acertada de cada paciente, ya que orientan a conocer el grado o no de cualquier enfermedad. Es por esto y con lo anteriormente explicado, que es necesario y muy relevante que cada laboratorio clínico se dé la tarea de establecer sus propios intervalos de referencia biológicos, aumentando así la fiabilidad de los resultados emitidos por el mismo, garantizando que el rango de referencia con el que se compara cada resultado concuerda con las características de la población.

En vista de la importancia de todo lo antes mencionado, en este trabajo se presentarán las distintas etapas necesarias para la obtención de intervalos de referencia, incluyendo la selección de los individuos sanos, la preparación preanalítica, los distintos controles de calidad analítica, los procedimientos estadísticos aplicados y la presentación de los datos. Aunado a esto, y con los resultados y datos obtenidos, se establecerán intervalos referenciales en sujetos adultos para las pruebas séricas de glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total y triglicéridos en Biomasterclin Laboratorios, en Valencia, Venezuela, los cuales se compararán con los incluidos en los insertos para dicho rango de edad.

Metodología

La investigación realizada fue de tipo observacional, descriptiva, de corte transversal y retrospectivo. La población estuvo constituida por 1.095 sujetos adultos de ambos sexos y aparentemente sanos que acudieron al laboratorio clínico de referencia Biomasterclin, ubicado en la ciudad de Valencia, Venezuela. Luego de aplicar los criterios para la eliminación de los valores extremos, la muestra se redujo a 561 sujetos adultos de ambos sexos.

En la presente investigación se excluyeron aquellos sujetos que presentaron cualquier diagnóstico de una enfermedad orgánica subyacente (gastrointestinal, renal, hepática, respiratoria o cardíaca), cáncer, trastornos infecciosos e inflamatorios, diabetes, hipertensión arterial, embarazo, trastornos que afectaran la composición corporal (Cushing, entre otros) o tratamiento para reducir los niveles plasmáticos de lípidos.

La investigación se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según lo promulgado por la Declaración de Helsinki (2013) [9]. Previo a la evaluación, se les informó a los participantes en el estudio sobre el objetivo de la investigación, las evaluaciones y determinaciones de laboratorio que se realizarían, así como también sobre los beneficios y los riesgos a los cuales se exponían durante la participación en dicho estudio. Luego, se solicitó el consentimiento informado, el cual debió ser firmado por dichos participantes. La identificación de cada uno de los participantes en el estudio se mantuvo en estricta confidencialidad y los datos recolectados se emplearon solo para los fines científicos de esta investigación.

Variables bioquímicas analizadas

Previo ayuno de 12 horas, a cada participante se le extrajeron 5 mL de sangre de la vena antecubital, colocándose en dos tubos, ambos sin anticoagulante. Los mismos fueron centrifugados a 7.600 x g durante 10 minutos, a fin de obtener el suero. Los analitos de las muestras se determinaron inmediatamente después de su extracción. Los analitos evaluados (glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total y triglicéridos) fueron determinados mediante los métodos enzimáticos colorimétricos de la casa comercial *High Top*, a excepción de la creatinina que se evaluó mediante el método cinético de la casa comercial BIOTEC-NIKA. Se empleó un analizador semi-automatizado, modelo Stat Fax MILLENIUM III (Awareness Technology, Inc.).

Control de calidad

En todo caso, y para cada analito evaluado, los parámetros de desempeño se

mantuvieron por debajo de lo establecido por las casas comerciales fabricantes de los reactivos empleados en esta investigación (% CV repetibilidad $\leq 5,0$ % y % CV reproducibilidad $\leq 10,0$ %).

Por otro lado, los métodos empleados en la presente investigación para la determinación de los intervalos de referencia de los analitos en cuestión, fueron verificados según lo indicado por la guía EP15-A3 [10], y los sesgos y precisión de los métodos verificados dieron inferiores a lo reportado por los insertos de las casas comerciales empleadas.

Análisis estadístico

Para la evaluación y análisis estadístico de los datos se empleó el algoritmo de decisión propuesto por Ventimiglia y Fink (2002) [11], con la excepción de que en lugar de evaluar la distribución estadística de los resultados de las variables por medio de histogramas de frecuencia, se empleó la prueba de hipótesis de Shapiro-Wilk. Todos los análisis estadísticos fueron realizados empleando el programa estadístico MedCalc versión 19.1.3. [12]. En ese orden, los pasos fueron los siguientes:

1. Estudio de distribución de los valores de la población mediante la prueba de Shapiro-Wilk.
2. Detección de valores marginados:
 - a) Método de Tukey [13]: método no paramétrico que detecta valores extremos en cada uno de los subgrupos, el cual consiste en calcular cuartiles inferiores (Q1, percentil 25 %) y superior (Q3, percentil 75 %) del conjunto de datos, así como el rango intercuartil (RIC) obtenido de la sustracción Q3-Q1. Posteriormente se calcularon los

límites superior e inferior de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned}\text{Límite inferior} &= Q1 - 1,5 \times \text{RIC} \\ \text{Límite superior} &= Q3 + 1,5 \times \text{RIC}\end{aligned}$$

Este método se aplicó a cada analito y todos los datos que se encontraron fuera de los límites, se consideraron valores extremos y fueron excluidos del estudio.

b) Método de Dixon modificado por el criterio de Reed [14]: empleado para descartar los valores marginales, aplicando la siguiente fórmula:

$$r = \frac{X(n) - X(n-1)}{X(n) - X(1)}$$

donde $r > 1/3$

3. Determinación de percentiles 2,5 % (p 2,5) y 97,5 % (p 97,5). Para calcular el rango de medida se emplearon las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned}\text{Límite inferior de referencia:} \\ (p\ 2,5) &= 0,025 (n+1) \\ \text{Límite superior de referencia:} \\ (p\ 97,5) &= 0,975 (n+1)\end{aligned}$$

Donde "n" es el número de valores una vez excluidos los datos en el paso 2.

4. Comparación de los valores obtenidos con los aportados por el fabricante, a través de la determinación del porcentaje de valores por fuera del rango de referencia comercial. Si 95 % de los valores se encuentran dentro de los límites de referencia del fabricante, se puede decir que el intervalo se verifica.

Resultados

En la presente investigación, la muestra analizada fue de 561 adultos con edades, en términos de media \pm desviación estándar, de $57,1 \pm 18,1$ años, entre los

cuales 351 (62,6 %) fueron del sexo femenino y 210 (37,4 %) del masculino, y cuyas edades no mostraron diferencias significativas entre ambos sexos (masculino $58,3 \pm 17,7$ años versus femenino $56,4 \pm 18,4$ años; $p=0,218$).

Los resultados de la prueba de normalidad aplicada en esta investigación, mostraron que ninguna de las variables estudiadas siguió una distribución normal ($p < 0,05$), por lo que fue necesario aplicar el método no paramétrico para la creación de los intervalos de referencia de los analitos evaluados.

La **tabla 1** muestra los estadísticos descriptivos de las concentraciones séricas de los analitos analizados, luego de la eliminación de los valores extremos. Se observa que los valores de los promedios y las medianas de dichos analitos se encuentran dentro de lo considerado como normal, según lo indicado en los intervalos de referencia de la casa comercial fabricante de los reactivos empleados (**tabla 2**).

La **tabla 2** muestra los intervalos de referencia obtenidos en esta investigación, los reportados por la casa comercial fabricante de los reactivos utilizados y el porcentaje de valores de cada variable que se encuentra dentro del intervalo de referencia del fabricante. Se observa que solo se acepta la transferencia de los intervalos de referencia de la glicemia y la creatinina propuestos por el fabricante, a la población de adultos atendidos en Biomasterclin Laboratorio, debido a que más del 95 % de los valores de esos analitos se encontraron dentro de los intervalos de referencia del fabricante. Por otro lado, no es posible transferir los intervalos de referencia del fabricante para el resto de los analitos analizados a la población de adultos atendida por el laboratorio mencionado.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión de las variables bioquímicas estudiadas, luego de aplicar los criterios de Tukey y de Dixon según Reed

Análito (mg/dL)	n	Mín.	Máx.	Mediana	Rango	Media	DE
Glicemia	206	53,6	146,4	84,3	92,8	89,8	19,5
Urea	174	14,0	62,2	34,9	48,2	36,3	9,5
Creatinina	213	0,58	1,56	1,01	0,98	1,00	0,21
Ácido úrico	90	1,7	8,6	3,8	6,9	4,1	1,6
Colesterol total	165	64,0	264,0	155,0	200,0	152,3	42,1
Triglicéridos	139	33,0	181,0	102,0	148,0	99,8	181,0

Mín: mínimo; máx: máximo; DE: desviación estándar.

Tabla 2. Intervalos de referencia calculados y del fabricante de las variables bioquímicas estudiadas

Análito (mg/dL)	Glicemia (n=206)	Urea (n=174)	Creatinina (n=213)	Ácido úrico (n=90)	CT (n=165)	TG (n=139)
Lím. inf. (IC _{95%})	63,0 (54,0-65,2)	17,7 (15,7-19,8)	0,60 (0,55-0,64)	0,89 (0,40-1,38)	78,5 (64,0-90,0)	39,5 (33,0-46,0)
Lím. sup. (IC _{95%})	108,8 (108,0-109,5)	54,9 (52,8-56,9)	1,41 (1,37-1,45)	7,26 (6,77-7,75)	251,1 (221,0-264,0)	176,0 (165,0-176,0)
IRF	65,0-110,0	17,4-49,2	0,7-1,5	2,64-7,28	116,0-152,0	35,4-151,3
%VDIRF	96,1	91,0	96,0	91,1	29,0	78,0

Lím: límite; inf: inferior; sup: superior; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; IRC: intervalo de referencia calculado; IRF: intervalo de referencia del fabricante; %VDIRF: porcentaje de valores dentro del intervalo de referencia del fabricante.

Discusión

Los intervalos de referencia biológicos son aquellos que permiten comparar el valor observado en una medición realizada en una muestra biológica, con unos valores de referencia obtenidos en una población de individuos bien definida, con el fin de que sea posible la valoración clínica de los pacientes y se puedan asociar a estados de salud, o bien, a otros estados fisiológicos o patológicos [15]. La validez de los intervalos de referencia muchas veces se ve afectada por variables como los estados fisiológicos, patológicos o por factores de riesgo como edad, sexo, obesidad, alcoholismo y

tabaquismo, entre otros, que limitan el estudio en una población. No obstante, los intervalos de referencia obtenidos en este estudio que indican los valores normales de analitos biológicos (glicemia, colesterol total, triglicéridos, urea, creatinina y ácido úrico) en individuos sanos, pertenecientes a la comunidad de referencia de Biomasterclin Laboratorio, en Venezuela, no se vieron afectados por estas variables, ya que estos factores fueron tomados en cuenta en los criterios de inclusión y exclusión para la obtención de los resultados.

Los resultados logrados en la determinación de la creatinina indicaron que

96 % de dichos valores se encontraron dentro de los intervalos suministrados por el inserto, por lo que pueden ser transferibles a la población actual. A diferencia de este analito, el comportamiento de los valores para la urea fue muy diferente, ya que solo 91 % de los resultados se encontraron dentro de los intervalos descritos por la casa comercial y no pudieron ser transferibles a la población en estudio. Resultados similares se obtuvieron en un trabajo realizado en México por Olay-Fuentes y colaboradores [16] en el año 2012, en el que determinaron intervalos de referencia biológicos para analitos de química clínica, con resultados para creatinina similares a los del inserto de la casa comercial empleados por ellos, con una diferencia $<0,7$ unidades en cada uno de los límites. Resultado contrario en la determinación de la urea, pero similar al obtenido en esta investigación, con intervalos más amplios y dispersos, en comparación con los descritos por la casa comercial en cuestión.

Conjuntamente con la creatinina, los valores obtenidos para la glicemia mostraron que 96,1 % de los resultados entraban en los proporcionados por el inserto, siendo semejantes entre sí y transferibles a la población que acude a Biomasterclin Laboratorio, en Venezuela. Sin embargo, es importante resaltar que por recomendaciones del *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus-American Diabetes Association* [17], las concentraciones séricas de glicemia no deben exceder los 100 mg/dL en la población evaluada.

A diferencia de lo ocurrido con la creatinina y la glicemia, se evidenció una amplia dispersión en la determinación del colesterol total, al comparar los resultados obtenidos con los intervalos

del estuche comercial utilizado en esta investigación. Solo 29 % de los valores obtenidos se encontraron dentro de los valores descritos por el inserto, por lo que los intervalos biológicos proporcionados por la casa comercial no pudieron ser transferibles a la población. Esto puede deberse a que la dieta del venezolano es muy variada y está limitada al estado socioeconómico del individuo. Sin embargo, en el año 2019, un estudio realizado por Marrero y colaboradores [18], en el cual se determinó la transferibilidad de los intervalos para colesterol de una casa comercial a la población del estado Carabobo, concluyó que los datos obtenidos en su investigación sí eran similares a los de la firma comercial, por lo que podían transferirse a la población, resultado contrario al obtenido en este estudio. Aun así, esos autores recalcaron que diversas condiciones como las ambientales y culturales, entre otras, pueden desarrollar variaciones en las concentraciones biológicas de los analitos, y que es pertinente establecer valores de referencia propios de cada laboratorio.

El planteamiento de que la alimentación y el estilo de vida de la población estudiada puede ser el principal factor que afecta los resultados de este estudio, también pudiera ser la condicionante para los resultados obtenidos con los triglicéridos, donde solo 78 % se encontraron dentro de los valores proporcionados por el estuche de reactivos, demostrando que no pueden ser transferibles a la población en estudio. En México, en el año 2011, García-Jiménez y colaboradores [19] compararon los valores obtenidos del perfil lipídico en trabajadores y estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, con valores del perfil lipídico de otras poblaciones, y encontraron semejanzas entre sí, pero

al compararlos con los intervalos de los estuches de las casas comerciales de cada analito para el perfil lipídico, no pudieron transferirlos a la población en estudio, ya que eran muy dispersos, e igualmente establecieron sus propios valores de referencia para los lípidos séricos.

Debido a que los intervalos de referencia del colesterol total y los triglicéridos, propuestos por la casa comercial *High Top*, no pueden ser transferidos a la población que acude a Biomasterclin Laboratorio, se hizo necesario que este estableciera sus propios intervalos de referencia para los analitos mencionados. Sin embargo, es importante resaltar también que en Venezuela se emplean los valores de colesterol total y triglicéridos propuestos por *The National Cholesterol Education Program* (NCEP), el cual indica que el colesterol total no debe exceder los 200 mg/dL y que los triglicéridos deben ser inferiores a 150 mg/dL [20]. Al igual que lo sucedido en el trabajo realizado en el 2011 por García-Jiménez y colaboradores [19], los resultados de los intervalos de referencia de colesterol total y triglicéridos obtenidos en la presente investigación, incluyen los valores propuestos por NCEP [20], es decir, los límites superiores de dichos intervalos superan, de forma respectiva, los 200 mg/dL y 150 mg/dL para colesterol total y triglicéridos, y debido a que los intervalos de referencia de la casa comercial empleada no pueden ser transferibles a la población estudiada, fue necesario crear los intervalos de referencia propios del laboratorio clínico.

Una posible explicación a los resultados encontrados en este trabajo sobre los intervalos de referencia del colesterol total y de los triglicéridos, sería la elevada dispersión de los resulta-

dos de dichos analitos, para lo cual lo recomendado sería realizar estudios de precisión de dichos métodos. Sin embargo, y tal como se mencionó en el apartado de "control de calidad" de este trabajo, los métodos empleados en la presente investigación fueron verificados según lo establecido por la guía EP15-A3 [10]. En dicha verificación, tanto la precisión como los sesgos obtenidos, fueron inferiores a los reportados por la casa comercial *High Top*.

Finalmente, los intervalos biológicos para el ácido úrico suministrados por el inserto de la casa comercial utilizada en esta investigación, no fueron transferibles a la población en estudio, ya que se demostró que solo 91,1 % de los valores obtenidos se encontraron dentro de los descritos en el inserto, por lo que será necesario, al igual que con el colesterol total, triglicéridos y la urea, establecer los intervalos de referencia de este analito por parte de Biomasterclin Laboratorios.

Es preciso que cada laboratorio establezca sus propios valores internos de referencia biológicos. Las diferentes características y condiciones de la población con la que se obtienen los datos aportados por un inserto como intervalo referencial, no siempre son similares a las características y condiciones de la población del laboratorio. Variables notorias, como la dieta y estado socioeconómico, tienen mucha influencia en los intervalos obtenidos en este estudio [1]. Conjuntamente, estas determinaciones permiten establecer mejores criterios para la obtención de nuevos intervalos de referencia, según las variabilidades biológicas de cada población y, además, aportan confiabilidad a la hora de interpretar los resultados y establecer un diagnóstico [11].

Limitaciones

En el presente estudio, los intervalos de referencia de los analitos creatinina, ácido úrico, colesterol total y triglicéridos fueron establecidos sin discriminación por sexo, a pesar de que se conoce que el mismo es un factor biológico que introduce variabilidad en los resultados de dichos analitos. Este enfoque de la investigación se llevó a cabo debido a que las casas comerciales de los reactivos empleados refieren en los insertos de sus estuches, intervalos de referencia de manera general, es decir, sin hacer discriminación por sexo; de tal forma que así fue posible evaluar la transferibilidad de los intervalos de referencia de los analitos mencionados propuestos por las casas comerciales *High Top* y *BIOTECNIKA* a *Biomasterclin Laboratorios*. Adicionalmente, en esta investigación la muestra de sujetos evaluada estuvo conformada en su mayoría por el sexo femenino, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las edades de ambos sexos estudiados, por lo que se recomienda que para futuras investigaciones se tomen muestras ponderadas de sujetos según el sexo.

Por otro lado, y a pesar de que los resultados de las concentraciones séricas de ácido úrico se distribuyeron de forma normal, y la determinación de sus intervalos de referencia se realizó mediante el método paramétrico, es importante resaltar que la CLSI en la guía C28-A3 [15], recomienda un método no paramétrico en un mínimo de 120 individuos para determinar los intervalos de referencia en la población en cuestión.

Recomendaciones

Los intervalos de referencia de las pruebas clínicas analizadas, en algunos ca-

sos, muestran diferencias respecto a los intervalos sugeridos por el inserto de las casas comerciales utilizadas en este estudio, e incluso pueden diferir de los valores sugeridos por algunas asociaciones internacionales. Por lo que se recomienda usar los intervalos de referencia de cada laboratorio clínico.

Conclusión

En conclusión, en el presente trabajo fue posible establecer que los intervalos de referencia para la glicemia y creatinina propuestos por las casas comerciales de los reactivos empleados en esta investigación, pueden ser transferidos a la población de adultos atendida en *Biomasterclin Laboratorios*, en Venezuela. Sin embargo, debido a las diferencias de los demás analitos, se hace necesario establecer los intervalos de referencia para ser empleados en el laboratorio clínico.

Referencias

1. **Fuentes-Arderiu X.** La normalización en ciencias de laboratorio clínico. *Rev del Lab Clin* 2016;9:131-143. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.04.005>.
2. **Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, Klee G, Shimizu Y, Xia L, et al.** A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. *Clin Chim Acta* 2017;467:83-97. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.015>.
3. **López GI, Schreier LE.** Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2019; 53:459-468.
4. **Guevara-Arismendy NM, Cruz-Parra LM, Valencia-Villegas AA, Romero-Herrera E, Quiroz-Arias C, Arenas-Hernández ME, et al.** La trazabilidad en las mediciones del laboratorio clínico: impacto en la calidad y seguridad del paciente. *Med Lab* 2022;26:159-175. <https://doi.org/10.36384/01232576.574>.

5. **Plebani M.** Quality and future of clinical laboratories: the Vico's whole cyclical theory of the recurring cycles. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:901-908. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0009>.
6. **Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, Klee G, Qiu L, Erasmus R, et al.** A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. *Clin Chim Acta* 2017;467:70-82. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.016>.
7. **ISOTools.** ISO 15189:2007. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia. New York, USA: ISOTools; 2012. Acceso 03 de marzo de 2022. Disponible en <https://www.isotools.org/2012/03/13/iso-151892007-laboratorios-clinicos-requisitos-particulares-para-la-calidad-y-la-competencia/>.
8. **González-de la Presa B, Canalías-Reverter F, Esteve-Poblador S, Gella-Tomás FJ, Izquierdo-Álvarez S, López-Martínez RM, et al.** Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. *Rev del Lab Clin* 2017;10:91-94. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.11.004>.
9. **Asociación Médica Mundial.** Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ferney-Voltaire, Francia: Asociación Médica Mundial; 2017. Acceso 15 de marzo de 2022. Disponible en <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** CLSI document EP15-A3. User verification of precision and estimation of bias; approved guideline. Wayne, PA, USA: CLSI; 2014. 3rd ed. Acceso 26 de marzo de 2022. Disponible en <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep15/>.
11. **Ventimiglia F, Fink NE.** Intervalos de referencia: metodología para su creación y verificación. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2002;36:223-233.
12. **MedCalc.** MedCalc statistical software version 19.1.3 Ostend, Belgium: MedCalc Software bv; 2019. Acceso 18 de marzo de 2022. Disponible en <https://www.medcalc.org>.
13. **Tukey JW.** Exploratory data analysis. Reading, MA, USA: Addison Wesley; 1997. p. 688. ISBN 0-201-07616-0.
14. **Reed AH, Henry RJ, Mason WB.** Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem* 1971;17:275-284.
15. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory, approved guidelines. CLSI document C28-A3. Wayne, PA, USA: CLSI; 2008. 3rd ed. p. 11-25. Acceso 18 de marzo de 2022. Disponible en <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/>.
16. **Olay-Fuentes G, Díaz-Piedra P, Hernández-Gómez R, Cervantes-Villagrana R, Presno-Bernal J, Alcántara-Gómez LE.** Determinación de intervalos de referencia para química clínica en población mexicana. *Rev Latinoam Patol Clin* 2013;60:43-51.
17. **Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al.** Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3160>.
18. **Marrero S, Larez C, Aviles Y, Rivero R, Blanco E.** Transferencia de intervalos de referencia en Valencia-Venezuela. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2019;53:161-166.
19. **García-Jiménez S, Martínez-Salazar MF, Monroy-Noyola A, Juantorena-Ugás A, Sánchez-Alemán A.** Intervalos de referencia del perfil de lípidos en trabajadores y estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México. *Rev Biomed* 2011;22:3-10.
20. **National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.