

Determinación de intervalos de referencia para química clínica en población mexicana

Palabras clave: Intervalo de referencia, química clínica, México.

Key words: Reference intervals, clinical chemistry, México.

Recibido: 10/04/2012

Aceptado: 18/10/2012

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

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

* Departamento de Inmunoquímica, Laboratorio Carpermor.

** Departamento de Hematología, Lab. Carpermor.

*** Responsable de Análisis Estadístico, Laboratorio Carpermor.

+ Departamento de Investigación Clínica, Grupo Diagnóstico Médico Proa (GDMP).

++ Dirección de Proyectos e Investigación, GDMP.

+++ Laboratorio de Bioquímica. Lab. Carpermor.

Correspondencia:

QFB Gabriela Olay Fuentes

Laboratorio Carpermor

Alfonso Herrera 75, Col. San Rafael,

06470, México, D.F.

Tel: 5140-7600 Exts. 52017, 52009

E-mail: gabriela.olay@carpermor.com.mx

Resumen

La interpretación médica de los resultados clínicos es una práctica fundamental en las decisiones clínicas sobre el paciente y, para ello, es necesario comparar los resultados obtenidos frente al intervalo de referencia calculado para la población del paciente. El objetivo de este estudio fue determinar los intervalos de referencia de diferentes analitos de química clínica en la población mexicana. Se analizaron 653,467 resultados de individuos de uno y otro género. 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 CLSI en su guía C28-A3. Se observaron variaciones entre los intervalos de referencia calculados y los referidos en el inserto de diferentes analitos: los metabolitos como nitrógeno ureico y urea; las enzimas como alanina aminotransferasa, gamma glutamil transpeptidasa y lactato deshidrogenasa; y electrolitos como cloro, fósforo y magnesio mostraron intervalos con mayor concentración. Los intervalos de referencia de las pruebas clínicas analizadas, en algunos casos, muestran diferencias respecto a los intervalos sugeridos por el inserto, e incluso pueden diferir de los valores

Abstract

The medical interpretation of clinical results is a fundamental practice in the decision making process respect to patient management, in this process is necessary to compare the result against the reference range calculated for the patient population. The aim of this study was to determine the reference intervals of different clinical chemistry analytes in the Mexican population. Results of 653,467 individuals of both genders were analyzed. We used the nonparametric method of Tukey for detection of extreme values and reference intervals determined by the nonparametric method recommended by the CLSI in C28-A3 guide. Variations were observed between the calculated reference intervals and those submitted in the insert of different analytes: metabolites such as urea and blood urea nitrogen, enzymes as alanine aminotransferase, gamma glutamyl transpeptidase and lactate dehydrogenase, and electrolytes as chlorine, phosphorus and magnesium showed higher concentration intervals. Reference intervals of clinical trials analyzed, in some cases, show differences with respect to the ranges suggested by insert, and can even differ from values suggested by international associations. Therefore, it

sugeridos por asociaciones internacionales. Por lo anterior, es recomendable determinar los intervalos de referencia en cada laboratorio clínico.

Introducción

Los estudios de la química sanguínea son pruebas de rutina ampliamente solicitadas por el clínico y proveen información presuntiva sobre el estado fisiológico del organismo, como es la evaluación de: 1) el adecuado metabolismo de carbohidratos mediante la determinación de glucemia;¹ 2) el diagnóstico de dislipidemias al evaluar el perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad [HDL], lipoproteína de baja densidad [LDL] e índice aterogénico);² 3) la función pancreática a través de la amilasa y lipasa;³ 4) la función hepática con la determinación de enzimas como aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), y metabolitos como las bilirrubinas, y^{4,5} 5) también permite evaluar la función renal al cuantificar metabolitos como la creatinina y urea,^{6,7} y el equilibrio agua-electrolitos mediante la cuantificación de sodio, potasio y cloro, entre otros.⁸⁻¹⁰

El intervalo de referencia para la mayor parte de las 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.¹¹ Los intervalos de referencia de los analitos en química clínica tradicionalmente se toman de los insertos que acompañan al reactivo con el que se procesa la prueba; en la mayoría de los casos estos valores corresponden a una población distinta a aquella donde se realizarán las pruebas en un determinado laboratorio con una mezcla étnica diferente a la correspondiente al inserto.¹²

Las variables en los valores de referencia se pueden clasificar en dos tipos: 1) las variables preanalíticas que pueden afectar los resultados del estudio, incluyen la edad, la dieta, el género, el ritmo circadiano, la raza, la postura, los medicamentos,

is advisable to determine reference intervals in each clinical laboratory.

la actividad física, el estado socioeconómico, la historia médica y el ayuno y 2) las variables analíticas establecidas por las diferencias en el procedimiento de prueba o las diferencias en los criterios de interpretación. Estos factores exigen el más alto grado de estandarización de la prueba y evaluación de la calidad.^{11,13} El Instituto de Estándares Clínicos y Laboratorios (*Clinical and Laboratory Standards Institute* o CLSI, por sus siglas en inglés) 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.^{12,14} El objetivo de este trabajo fue determinar los intervalos de referencia de diferentes analitos de química clínica en la población mexicana que acude al Laboratorio Carpermor a realizar sus estudios.

Material y métodos

Se analizaron 653,467 resultados de química clínica de individuos de uno y otro sexo. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas y procesadas durante el mes de abril de 2011 en el Laboratorio Carpermor. De acuerdo con la Ley General de Salud, el estudio no representa un riesgo físico y de confidencialidad, por lo que no requirió la firma de consentimiento de los pacientes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Laboratorio Carpermor.

El suero se obtuvo mediante la centrifugación a 2,500 revoluciones por minuto (rpm) de las muestras de sangre total coagulada y fueron procesadas por fotometría de reflexión en el instrumento Architect C (Abbott Diagnostics) para determinar los distintos analitos. Se analizaron las concentraciones de metabolitos como ácido úrico, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, bilirrubina total, creatinina (CREA), nitrógeno ureico en sangre (BUN), urea

y la relación BUN/CREA; también enzimas como alanina aminotransferasa (ALT), amilasa, aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH) y las proteínas totales. Además de hierro y electrolitos como calcio, cloro, fósforo, magnesio, potasio y sodio.

Es importante señalar que en este trabajo no se determinaron los límites de referencia para glucosa y el perfil de lípidos que comprende el colesterol, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), porque consideramos que es importante seguir las recomendaciones internacionales y nacionales para estos analitos. La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) recomienda que el límite de referencia para glucosa deber ser < 100 mg/dL. Para los límites de referencia de lípidos se siguieron las indicaciones de la Norma para la Prevención, Tratamiento y Control de las Dislipidemias NOM-037-SSA2-2002.

Métodos estadísticos. 1) *Detección de valores extremos.* La detección de valores extremos en cada uno de los subgrupos se realizó usando 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, $Q_3 - Q_1$. A continuación, se calcularon los límites superior e inferior de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned}\text{Límite inferior} &= Q_1 - 1.5 \times \text{RIC} \\ \text{Límite superior} &= Q_3 + 1.5 \times \text{RIC}\end{aligned}$$

Cualquier dato ubicado fuera de cualquiera de los límites se consideró como un valor extremo y no se consideró 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 CLSI en su guía C28-A3. El método consiste en ordenar el número n de observaciones del conjunto de datos por magnitud en orden descendente. Luego, se determinan las observaciones que corresponden a los límites de referencia inferior (percentil 2.5%) y superior (percentil 97.5%) a través de las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned}\text{Límite de referencia inferior } (r_1) &= 0.025 \times (n + 1) \\ \text{Límite de referencia superior } (r_2) &= 0.975 \times (n + 1)\end{aligned}$$

Como 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.

3) *Partición de los intervalos de referencia.* La partición de los intervalos de referencia se determinó de acuerdo con el sistema de intervalos de referencia utilizado en el laboratorio Carpermor (cuadros I, II y III en columna de intervalos del inserto), por lo tanto, se omitió determinar si hay diferencia significativas entre cada partición.

Resultados

Metabolitos analizados. Los intervalos de referencia obtenidos para algunos metabolitos evaluados en química clínica se presentan en el *cuadro I*. Los resultados del ácido úrico muestran intervalos ligeramente diferentes entre los géneros, donde el intervalo para los hombres se encuentra desplazado hacia la derecha a valores de mayor concentración sanguínea; además, los intervalos tienen un rango mayor hacia ambos límites respecto a sus pares referidos en el inserto. Respecto a la bilirrubina directa, indirecta y total, los límites de referencia obtenidos son iguales entre los géneros y son similares a los intervalos del inserto.

Para la creatinina se obtuvieron intervalos de referencia similares para ambos géneros y para sus pares de referencia actuales, con una diferencia

Cuadro I. Intervalos de referencia calculados para algunos analitos productos del metabolismo analizados en suero.

<i>Género</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>n</i>	<i>Intervalo calculado</i>	<i>Intervalo del inserto</i>
Ácido úrico (mg/dL)				
Mujeres	Todas	19,568	2.4 - 7.16	2.6 - 6.0
Hombres	Todas	14,881	3.24 - 9.2	3.5 - 7.2
Bilirrubina directa (mg/dL)				
Mujeres	Todas	24,948	0.12 - 0.42	0 - 0.5
Hombres	Todas	24,948	0.12 - 0.42	0 - 0.5
Bilirrubina indirecta (mg/dL)				
Mujeres	Todas	24,742	0.09 - 0.65	0.2 - 0.7
Hombres	Todas	24,742	0.09 - 0.65	0.2 - 0.7
Bilirrubina total (mg/dL)				
Mujeres	Todas	25,663	0.22 - 1.04	0.2 - 1.2
Hombres	Todas	25,663	0.22 - 1.04	0.2 - 1.2
Creatinina (mg/dL)				
Mujeres	Todas	19,067	0.59 - 1.04	0.6 - 1.1
Hombres	Todas	13,681	0.77 - 1.32	0.7 - 1.3
Nitrógeno ureico (mg/dL)				
Mujeres	0 - 49	7,817	5 - 19	7.0 - 18.7
	> 49	6,267	8 - 24	9.8 - 20.1
Hombres	0 - 49	5,284	8 - 21	8.9 - 20.6
	> 49	4,641	9 - 27	8.4 - 25.7
Urea (mg/dL)				
Mujeres	0 - 50	11,180	12.8 - 41	14.9 - 40.0
	> 50	8,140	17.1 - 56	20.9 - 43.0
Hombres	0 - 50	7,959	15 - 43	19.0 - 44.0
	> 50	6,017	19 - 58	17.9 - 54.9
Relación BUN/CREA				
Mujeres	Todas	14,029	8.05 - 26	10 - 20
Hombres	Todas	10,048	8.13 - 22.77	10 - 20

Abreviaturas: BUN = Nitrógeno ureico en sangre; CREA = Creatinina.

< 0.7 unidades en cada uno de los límites. Los intervalos de referencia calculados del nitrógeno ureico en el género femenino son más amplios que los intervalos usados actualmente, sobre todo en la partición de mujeres > 49 años. En el caso del género masculino, el intervalo calculado para la partición de 0-49 años, es más amplio que el intervalo del inserto, mientras que en la partición de hombres > 49 años se recorre a la derecha.

Para la urea se obtuvieron intervalos más amplios entre los géneros y edades en com-

paración con los intervalos de referencia, con una diferencia mayor en la partición del género femenino > 50 años (17.1-56 mg/dL) *versus* el intervalo del inserto (20.9-43 mg/dL). En el caso del género masculino de 0-50 años, el intervalo se encuentra desplazado a la izquierda; mientras que en la partición > 50 años, el intervalo se encuentra desplazado a la derecha del intervalo del inserto. Finalmente, la relación BUN/CREA calculada dio como resultado intervalos más amplios respecto a los usados actualmente en

Cuadro II. Intervalos de referencia calculados para algunas enzimas analizadas en suero.

<i>Género</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>n</i>	<i>Intervalo calculado</i>	<i>Intervalo del inserto</i>
ALT (U/L)				
Mujeres	Todas	13,831	7 - 36	5 - 34
Hombres	Todas	9,655	9 - 47	5 - 34
AST (U/L)				
Mujeres	Todas	25,807	12 - 35	5 - 34
Hombres	Todas	25,807	12 - 35	5 - 34
Amilasa (U/L)				
Mujeres	Todas	116	32.8 - 124.4	25 - 125
Hombres	Todas	116	32.8 - 124.4	25 - 125
GGT (U/L)				
Mujeres	Todas	12,834	10 - 50	9 - 36
Hombres	Todas	9,561	13 - 82	12 - 64
Lactato deshidrogenasa (U/L)				
Mujeres	0 - 5	157	147.2 - 397	145 - 395
	6 - 10	126	185.4 - 263	145 - 300
	11 - 15	264	135.5 - 237.3	120 - 235
	16 - 20	515	124 - 222	105 - 235
	> 20	13,939	128 - 249	125 - 243
Hombres	0 - 5	167	166 - 404.2	165 - 420
	6 - 10	166	187.4 - 316.4	155 - 345
	11 - 15	248	150 - 282.1	145 - 300
	16 - 20	370	133 - 232	105 - 235
	> 20	7,747	139 - 205	125 - 243
Proteínas totales (g/dL)				
Mujeres	0 - 3	132	6.1 - 8.2	3.6 - 7.5
	4 - 18	879	6.4 - 8.2	6 - 8
	> 18	14,340	6.2 - 8.1	6.4 - 8.3
Hombres	0 - 3	132	5.9 - 7.5	3.6 - 7.5
	4 - 18	722	6.6 - 8.2	6 - 8
	> 18	9,914	6.5 - 8.1	6.4 - 8.3

Abreviaturas: ALT = Alanina aminotransferasa; AST = Aspartato aminotransferasa; GGT = Gamma glutamil transpeptidasa.

ambos géneros con una diferencia mayor en los valores de los pacientes femeninos.

Analitos enzimáticos y proteínas. Los intervalos de referencia obtenidos para proteínas y enzimas evaluadas en química clínica se presentan en el *cuadro II*. Los intervalos calculados para la enzima ALT se encuentran desplazados hacia la derecha en ambos géneros en comparación con

los intervalos utilizados actualmente, en mujeres se desplaza 2 U/L, pero en hombres hay mayor diferencia con un intervalo calculado de 9-47 U/L *versus* 5-34 U/L del intervalo del inserto. Los valores determinados para la AST son iguales entre los géneros, pero en comparación con los intervalos del inserto, los intervalos calculados son estrechos por el desplazamiento a la derecha del extremo inferior.

Cuadro III. Intervalos de referencia calculados para algunos iones metálicos y electrolitos analizados en suero.

Género	Edad (años)	n	Intervalo calculado	Intervalo del inserto
Calcio (mg/dL)				
Mujeres	0 - 12	394	9.2 - 10.9	7.6 - 10.8
	>12	14,827	8.7 - 10.2	8.4 - 10.2
Hombres	0 - 12	417	9.2 - 10.7	7.6 - 10.8
	>12	10,806	8.7 - 10.3	8.4 - 10.3
Cloro (mmol/L)				
Mujeres	Todas	24,628	102 - 112	98 - 107
Hombres	Todas	24,628	102 - 112	98 - 107
Sodio (mg/dL)				
Mujeres	Todas	25,676	136 - 145	136 - 145
Hombres	Todas	25,676	136 - 145	136 - 145
Potasio (mmol/L)				
Mujeres	Todas	26,121	3.7 - 5.2	3.5 - 5.1
Hombres	Todas	26,121	3.7 - 5.2	3.5 - 5.1
Fósforo (mg/dL)				
Mujeres	Todas	226	2.3 - 6	2.3 - 4.7
Hombres	Todas	226	2.3 - 6	2.3 - 4.7
Magnesio (mg/dL)				
Mujeres	Todas	146	2.07 - 3.33	1.9 - 2.5
Hombres	Todas	146	2.07 - 3.33	1.9 - 2.5
Hierro (µg/dL)				
Mujeres	Todas	15,583	10 - 150	21 - 156
Hombres	Todas	11,016	15 - 167	31 - 144

La amilasa mostró intervalos más estrechos respecto de los valores del inserto, principalmente por el desplazamiento a la derecha de los límites inferiores en el caso de los dos géneros. En los intervalos calculados para la enzima GGT se determinó una amplitud mayor en ambos géneros en comparación del inserto, y esta diferencia ocurre debido al desplazamiento del extremo superior hacia la derecha de los valores del inserto. En el género femenino el intervalo calculado alcanza las 50 U/L *versus* 36 U/L establecidas en el intervalo de comparación, mientras los hombres presentan un extremo superior de 82 U/L *versus* 64 U/L.

En el caso de la enzima lactato deshidrogenasa, los intervalos de referencia obtenidos difieren en la mayoría de las particiones establecidas para ambos

géneros. En pacientes de 0-5 años, el límite superior calculado para los hombres es menor que el de comparación (404.2 y 420 U/L, respectivamente). En los pacientes entre 6 y 10 años, los intervalos para ambos géneros son más estrechos en los dos extremos *versus* los intervalos de comparación (~34.6 U/L). Mientras que los pacientes masculinos > 20 años, presentan un intervalo estrecho (139-205 U/L) *versus* el intervalo de comparación (125-243 U/L).

Por otro lado, las concentraciones séricas de proteínas totales mostraron intervalos calculados muy similares entre géneros y entre los grupos de edad. Los intervalos calculados son estrechos por el desplazamiento del límite inferior hacia la derecha del valor de los intervalos del inserto en los

individuos entre 0 y 3 años de ambos géneros, en mujeres el intervalo de 6.1-8.2 g/dL *versus* 3.6-7.5 g/dL referido en el inserto; mientras que en hombres el intervalo de 5.9-7.5 g/dL *versus* 3.6-7.5 g/dL.

Iones analizados. Los intervalos de referencia obtenidos para algunos iones metálicos y electrolitos evaluados en química clínica se presentan en el *cuadro III*. Los intervalos obtenidos para calcio son similares a pesar del género y la edad. Cuando son comparados con los intervalos de referencia actuales, los individuos con un rango de edad de 0-12 años en ambos géneros difieren en el límite inferior con un desplazamiento a la derecha; mientras tanto, para el grupo mayor de 12 años las diferencias son mínimas.

Los intervalos calculados para el cloro son iguales entre los géneros, pero se recorren ~4.5 mmoles/L hacia la derecha de los intervalos del inserto. Los resultados obtenidos para sodio y potasio, no presentan variaciones importantes de los intervalos de comparación. El fósforo muestra un intervalo de referencia más amplio, el valor superior se encuentra desplazado a la derecha del valor del intervalo de comparación. Respecto al magnesio, los intervalos calculados entre géneros son iguales, igual ocurre entre los géneros en los intervalos actuales. Sin embargo, los intervalos calculados de magnesio tienen valores más altos en el límite superior debido a que el rango calculado está desplazado hacia la derecha ~1 mg/dL. Finalmente, los intervalos calculados para el hierro difieren entre géneros, con mayor concentración en hombres. El intervalo de mujeres está desplazado ~8.5 µg/dL a la izquierda del intervalo del inserto; mientras que en el género masculino, el intervalo calculado es más amplio en los dos extremos de 15-167 µg/dL *versus* 31-144 µg/dL del intervalo de comparación.

Discusión

La identificación de los valores de referencia en cada población es responsabilidad del laboratorio clínico local mediante el procedimiento recomen-

dado por la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico (IFCC, *International Federation of Clinical Chemistry*), esto permite homogenizar los criterios para la obtención de intervalos de referencia en los distintos países, y facilita el análisis de la variabilidad biológica entre las diferentes razas.^{15,16} Por lo anterior, los valores conocidos tradicionalmente como normales están sujetos indudablemente a la variabilidad biológica individual y colectiva,¹⁷ debido a ello es necesario incluir los factores de variabilidad dentro de su definición. Por consecuencia, es necesario determinar la magnitud de los valores en cada población, así como en la partición de la misma (género, edad, etcétera).

Los resultados de este estudio mostraron variaciones entre los intervalos de referencia calculados para la población evaluada de manera cotidiana y los intervalos proporcionados en el inserto, los cuales corresponden a poblaciones raciales distintas. Las variaciones en los intervalos más notables fueron para metabolitos como el BUN, la urea y la relación BUN/CREA; la población analizada mostró intervalos desplazados, principalmente a valores más altos. Algunas enzimas también presentaron intervalos desplazados a la derecha como la ALT, GGT y LDH, al igual que las proteínas totales en edades tempranas. La tendencia de los valores de las enzimas hepáticas probablemente es consecuencia del alto consumo de alcohol dentro de la población mexicana.¹⁸ Los electrolitos como cloro, fósforo y magnesio, tienen valores más altos en ambos géneros, probablemente por el sedentarismo de la población analizada.¹⁹ Mientras que los valores calculados para hierro muestran una tendencia hacia concentraciones menores, quizá debido a la deficiencia de hierro descrita en mujeres mexicanas.²⁰

Los intervalos obtenidos en un laboratorio clínico difieren de los intervalos sugeridos por las casas comerciales, incluso pueden diferir de los valores sugeridos por normas oficiales mexicanas.²¹ En nuestro estudio, los datos se obtuvieron de

pacientes sin un control estricto de las variables preanalíticas; por lo tanto, el estudio es susceptible a algunas variables como la dieta, los medicamentos, la actividad física, el estado socioeconómico, los ritmos circunales y la historia médica.^{11,13} En contraste, las variables analíticas (particularmente en el procedimiento de la prueba) fueron depuradas mediante un control estricto del procedimiento, según los estándares de calidad de la institución. Sin embargo, los errores analíticos son comunes y abarcan situaciones de lo más simples hasta lo complejo con capacidad de influir en los resultados de la prueba.²²

Dentro del procedimiento para la obtención de intervalos de referencia, es necesario obtener las distintas fracciones de una muestra (plasma, suero y células sanguíneas) en plazos que prevenga el deterioro de la calidad de la muestra y la importancia de utilizar sueros claros no lipémicos, ya que esta condición interfiere en múltiples pruebas de laboratorio.²³ En investigaciones posteriores, es conveniente realizar la determinación de intervalos de referencias para otros grupos de partición, que incluyan condiciones como embarazo, lactancia,^{24,25} e incluso en pacientes diagnosticados con alguna enfermedad en sus diferentes estadios. Adicionalmente, el análisis de los intervalos de referencia en distintas épocas del año podría aclarar las fluctuaciones circadianas de las concentraciones de los diferentes analitos. Previo a la toma de decisión en el diagnóstico o monitoreo del paciente, es necesario determinar los valores de referencia de la población para una interpretación más confiable y que la práctica clínica de este tipo de pruebas depure en lo posible los errores postanalíticos que pueden trascender en la salud y la vida del paciente.

Conclusiones

Los intervalos de referencia de las pruebas clínicas analizadas, en algunos casos, muestran diferencias respecto a los intervalos sugeridos por el inserto, e incluso pueden diferir de los valores sugeridos

por asociaciones internacionales. Es recomendable determinar los intervalos de referencia en cada laboratorio clínico mediante el procedimiento cotidiano utilizado.

Referencias

1. Heni M, Ketterer C, Thamer C, Herzberg-Schäfer SA, Guthoff M, Stefan N, Machicao F et al. Glycemia Determines the Effect of Type 2 Diabetes Risk Genes on Insulin Secretion. *Diabetes* 2010; 59: 3247-3252.
2. Aradillas C, Tenorio E, Flores J, De la Cruz E, Calderón J, Hernández H et al. Valores de referencia de insulina y lípidos en jóvenes de 16 a 18 años de edad en la ciudad de San Luis Potosí. *Bioquímica* 2003; 28 (2): 9-13.
3. Moridani MY, Bromberg IL. Lipase and pancreatic amylase *versus* total amylase as biomarkers of pancreatitis: an analytical investigation. *Clin Biochem* 2003; 36: 31-33.
4. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (2): 255-259.
5. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 503-522.
6. Muller F, Dommergues M, Bussières L, Lortat-Jacob S, Loirat C, Oury JF et al. Development of human renal function: reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. *Clin Chem* 1996; 42 (11): 1855-1860.
7. Wang X, Xu G, Li H, Liu Y, Wang F. Reference intervals for serum creatinine with enzymatic assay and evaluation of four equations to estimate glomerular filtration rate in a healthy Chinese adult population. *Clin Chem Acta* 2011; 412: 1793-1797.
8. Perkins SL, Livesey JF, Belcher J. Reference intervals for 21 clinical chemistry analytes in arterial and venous umbilical cord blood. *Clin Chem* 1993; 39 (6): 1041-1044.
9. Quiroz RGF, Candanosa ME, Bouda J. Importancia de la evaluación del equilibrio ácido-básico y electrolitos en pequeñas especies. *Revista AMMVEPE*. 1997; 8 (2): 53-58.
10. Ring T, Frische S, Nielsen S. Clinical review: Renal tubular acidosis - a physicochemical approach. *Critical Care* 2005; 9: 573-580.
11. Boyd JC. Defining laboratory reference values and decision limits: populations, intervals, and interpretations. *Asian J Androl* 2010; 12: 83-90.
12. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. *Vet Clin Pathol* 2009; 38 (3): 288-298.
13. Fraser CG. Biological variation: from principle to practice. USA: American Association for Clinical Chemistry, 2001: 91-116.
14. 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.
15. Chan AOK, Lee KC, Leung JNS, Shek CC. Reference intervals of common serum analytes of Hong Kong Chinese. *J Clin Pathol* 2008; 61: 632-636.
16. Carlsson L, Lind L, Larsson A. Reference Values for 27 Clinical Chemistry Tests in 70-Year-Old Males and Females. *Gerontol* 2010; 56: 259-265.

17. Terrés-Speziale AM. Importancia de la variabilidad biológica y de la relevancia médica en la Norma ISO-15189. *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53 (4): 185-196.
18. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones (ENA). El consumo de alcohol en México: tabaco, alcohol y otras drogas. México: SSA; 2008.
19. Ramos DMC, Mancera EMS, García-Vega O. Perfiles hematológicos e hidroelectrolíticos en sujetos sedentarios durante ejercicio de resistencia: efecto de la hidratación. *Rev Med* 2007; 15 (1): 26-39.
20. Casanueva E, Regil LM, Flores-Campuzano MF. Anemia por deficiencia de hierro en mujeres mexicanas en edad reproductiva. Historia de un problema no resuelto. *Salud Pub Mex* 2006; 48: 166-175.
21. García-Jiménez S, Martínez-Salazar MF, Monroy-Noyola A, Juantorena-Ugás A, Sánchez-Alemán MA. 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.
22. Pérez-Martínez MP, Velasco-Ortiz R, Fuentes-Mancilla LM, Alva-Estrada SI. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios, XVIII. La evaporación afecta la calidad. *Laborat Acta* 1998; 10: 59-2.
23. Méndez EC, Rosero-Bixby L, Fernández XR, Barrantes KJ. Comparación de los resultados de pruebas de laboratorio seleccionadas de un estudio poblacional de adultos mayores de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica* 2007; 5 (1): 1-15.
24. Larsson A, Palm M, Hansson L, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2008; 115: 874-881.
25. Davison JM, Lind T, Lindheimer MD. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2008; 115 (13): 1716-1717.