



Verificación y transferencia de intervalos de referencia del perfil tiroideo y PSA total en individuos masculinos de la ciudad de Valencia, Venezuela

Marrero Sharim Josefina,* Lárez Carlos Rafael,† Avilés Yessenia Magaly,§ Segovia Jesús Alberto,|| Chirinos Andry Yohan,¶ Romero Mariangelis Alejandra,** Rivero-Yaguas Rosa,†† Acosta-García Edgar J§§

Palabras clave:
Transferencia, valores de referencia, TSH, T3 libre, T4 libre, PSA total.

Key words: Transfer, reference values, TSH, free T3, free T4, total PSA.

* Magister en Toxicología Analítica, Docente de la Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Bioanálisis. Directora del Laboratorio de Referencia Marrero Blanco C.A., Valencia. Edo. Carabobo-Venezuela.

† Lcdo. Bioanálisis, Director de Calidad, Laboratorio de Referencia Marrero Blanco C.A., Valencia. Edo. Carabobo-Venezuela.

§ MSc. en Inmunología, Analista de Calidad, Laboratorio de Referencia Marrero Blanco C.A., Valencia. Edo. Carabobo-Venezuela.

Recibido:
12/07/2017
Aceptado:
20/07/2017

RESUMEN

Introducción: La transferibilidad es una herramienta con la que cuentan los laboratorios clínicos para poder asumir como propios los intervalos de referencias obtenidos por otros laboratorios. **Objetivo:** Verificar si los valores de referencia comerciales para los analitos TSH, T3 libre, T4 libre, T3 total, T4 total y PSA total, son transferibles a una población adulta de la ciudad de Valencia-Venezuela. **Material y métodos:** El estudio se realizó en una población de 44 individuos masculinos, tomando en cuenta criterios de inclusión y exclusión para la selección de los participantes. En la evaluación y análisis estadístico de los datos fueron considerados los criterios establecidos en el logaritmo de decisión propuesto por Ventimiglia F. y Fink N (2002) para determinar la transferibilidad de los valores de referencia comerciales. **Resultados:** Como resultados se obtuvieron porcentajes de transferibilidad de 98% para las pruebas T4 libre y T4 total, y de 100% para las pruebas de TSH, T3 libre, T3 total y PSA total. **Conclusiones:** De acuerdo con los porcentajes de inclusión obtenidos, se dan por verificados y se acepta la transferibilidad de los intervalos de referencia comerciales para la población en estudio.

ABSTRACT

Introduction: Transferability is a tool available to clinical laboratories to be able to assume the reference intervals obtained by other laboratories as their own. **Objective:** Verify if the commercial reference values for the analytes TSH, free T3, free T4, total T3, total T4 and total PSA are transferable to an adult population of the city of Valencia-Venezuela. **Material and methods:** The study was carried out in a population of 44 male individuals, taking into account inclusion and exclusion criteria for the selection of participants. For the evaluation and statistical analysis of the data, the criteria established in the logarithm of decision proposed by Ventimiglia F. y Fink N. (2002) was considered to determine the transferability of the commercial reference values. **Results:** Results were 98% transferability percentages for free T4 and total T4 and 100% for TSH, free T3, total T3 and total PSA. **Conclusions:** According to the inclusion rates obtained, they are verified and the transferability of the commercial reference intervals for the study population is accepted.

INTRODUCCIÓN

Los servicios prestados por los laboratorios clínicos son esenciales para ofrecer una evaluación más completa del estado de salud de los pacientes y, por tanto, deben disponerse de forma tal que satisfagan las necesidades de los mismos y del personal clínico responsable de su asistencia (médicos, seguros, clínicas, entre otros). Dichos servicios comprenden la realización de análisis biológicos, microbiológicos, inmunológicos, bioquímicos, hematológicos,

toxicológicos, patológicos, genéticos, entre otros; en muestras o materiales del cuerpo humano, con la finalidad de proporcionar información para el diagnóstico, gestión, prevención y tratamiento de enfermedades.¹

Dada la importancia y la aplicabilidad que tienen los resultados de los análisis como herramienta de apoyo para la evaluación de pacientes, el informe de resultado emitido por el laboratorio contiene los intervalos de referencia biológica o también llamados valores de decisión clínica, los cuales, por lo general, son

|| Lcdo. Bioanálisis, Director Técnico, Laboratorio de Referencia Marrero Blanco C.A., Valencia. Edo. Carabobo-Venezuela.

† Lcdo. Bioanálisis, Coordinador de Área, Laboratorio de Referencia Marrero Blanco C.A., Valencia. Edo. Carabobo-Venezuela.

** Lcda. Biología, Analista de Área, Laboratorio de Referencia Marrero Blanco C.A., Valencia. Edo. Carabobo-Venezuela.

†† Ing. Químico, Consultor Independiente en Calidad, San Diego. Edo. Carabobo-Venezuela.

§§ Ph. D. en Nutrición, Director del Instituto de Investigación en Nutrición de la Universidad de Carabobo (INVESNUT-UC), Departamento de Ciencias Básicas de la Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo, Naguanagua. Edo. Carabobo-Venezuela.

Correspondencia:
Sharim Josefina Marrero
Calle Núm. 139-A,
Centro Comercial Villa Clara II,
Nivel n/a, Local n/a,
Urbanización El Viñedo,
Valencia-Edo.
Carabobo.
Teléfonos: +0058 24
18240286/2418238
447/2418242715
E-mail: s.marrero@
laboratoriomarrero
blanco.com

proporcionados por los fabricantes de equipos y reactivos para una población de pacientes en particular. Los intervalos de referencia biológicos o valores de decisión clínica deberían ser validados o, en su caso, determinados para la población objeto del Servicio del Laboratorio. Los laboratorios clínicos deberían tener dentro de sus objetivos la detección de variaciones de los distintos constituyentes, tanto de origen endógeno como exógeno originadas por la actividad fisiológica o por circunstancias patológicas.^{2,3}

Desde el año 1969, específicamente en el XII Congreso Escandinavo de Bioquímica Clínica, se propuso la denominación de valores de referencia en sustitución de los hasta entonces valores normales. En el mismo orden de ideas, la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) en 1970 designó un comité de expertos para establecer las recomendaciones de la teoría de valores de referencia; a su vez, en 1977, el *International Committee for Standardization in Haematology* (ICSH) designó un *Standing Committee on Reference Values* (SCRV). Para la elaboración de las teorías de los valores de referencia y sus aplicaciones anualmente se llevan a cabo congresos internacionales de bioquímica clínica y reuniones de la *International Data Communications Group*.²

Un valor de referencia se define como el resultado analítico obtenido en un individuo de referencia, quien a su vez se define según una situación biológica determinada y que forma parte de un conjunto.⁴ Los resultados analíticos obtenidos de los individuos de referencia son comparados con valores de referencia de las casas comerciales con la finalidad de ser interpretados. Dado que no es posible obtener valores de referencia para toda una población específica, tanto las casas comerciales como los laboratorios que requieran definir los intervalos o valores de referencia biológica, lo realizan seleccionando una muestra representativa de la población estudio y, a partir de ésta, estiman la información correspondiente a la población de referencia, tal como lo indica el Expert Panel de la IFCC; para calificar en el estudio, los individuos de referencias deben cumplir unos requisitos pre establecidos que incluyen los criterios de inclusión, de exclusión y los de participación;² es por ello que corresponde a los

laboratorios el establecimiento de valores de referencia para garantizar la representación adecuada de la población que los frecuenta, los tipos de muestras y la metodología que emplea.⁵

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la IFCC, a través de sus comisiones técnicas, mantienen la divulgación y evaluación en materia de control de calidad en laboratorios clínicos,⁵ teniendo como referencia la Norma ISO 15189:2012, la cual señala, en su apartado de intervalos de referencia biológicos o valores de decisión clínica, que «el laboratorio debe definir los intervalos de referencia biológico, debe documentar el fundamento de los intervalos de referencia y debe comunicar esta información a los usuarios; también indica que, 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». Por otra parte establece que «cuando el laboratorio cambia un procedimiento analítico o preanalíticos, el laboratorio debe revisar los intervalos de referencia..., según sea aplicable».^{1,5}

Adicional el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI), dispone de una guía que contiene propuestas e instrucciones para que los laboratorios puedan definir y establecer los intervalos o valores de referencia; dentro de estas propuestas, el CLSI propone realizar la transferencia y revisión de dichos valores previamente establecidos.^{2,5,6}

El Laboratorio de Referencia Marrero Blanco, C.A., partiendo de estas propuestas, las exigencias de la Norma ISO 15189:2012 y considerando los costos onerosos que conlleva la determinación de valores de referencia y la actual coyuntura económica del país, decidió realizar una verificación y transferencia de los intervalos de referencia biológicos proporcionados por la casa comercial a la población que se presta el Servicio de Análisis Clínico, entendiéndose como transferibilidad a la propiedad de poder ser asumidos como propios los datos obtenidos por otro laboratorio diferente al que los ha producido.⁷

El objetivo de la presente investigación consiste en revisar si los valores de referencia

producidos por la industria de diagnóstico in vitro, para los analitos hormona estimulante de la tiroides (TSH), T3 libre, T4 libre, T3 total, T4 total y antígeno prostático específico (PSA) total, son transferibles a una determinada población, cumpliendo las exigencias de la Norma ISO 15189:2012, aplicando un programa de aseguramiento de la calidad y empleando métodos analíticos compatibles entre laboratorios, pero que han sido empleados a partir de una población distinta, garantizando de esta manera el primer eslabón para la interpretación de los resultados como lo son valores de referencia con verdadera utilidad diagnóstica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional del tipo descriptivo, transversal, de cohorte retrospectivo; el muestreo fue intencional. Para el estudio fueron analizadas muestras de suero de una población de 44 individuos (pacientes), de sexo masculino, en edades comprendidas entre 22 y 55 años que concurrieron durante el periodo enero-abril de 2017 a las instalaciones del Laboratorio de Referencia Marrero Blanco, C.A., ubicado en la ciudad de Valencia, Edo. Carabobo, a realizarse estudios clínicos. Se consideraron como criterios de inclusión la edad, sexo, ayuno, hábitos psicosociales, no tener enfermedad aparente, presencia de antecedentes personales y familiares (enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, hipertensión arterial, uso de medicamentos hipertensivos y tiroideos, y/o cualquier patología de índole urológica), descartando del grupo aquellos que no cumplieron con los criterios anteriormente descritos. Siguiendo lineamientos de ética, los individuos objeto del estudio fueron informados del alcance y se obtuvo la información requerida y su autorización para formar parte del estudio, mediante un registro de consentimiento informado completado por cada paciente según el protocolo de Helsinki.

La extracción de las muestras a los pacientes, se llevó a cabo mediante técnica de venopunción estándar, los sueros se obtuvieron de muestras de sangre total centrifugada entre 1,500 a 2,500 revoluciones por minuto (rpm). El procesamiento o análisis de las muestras estudio fue realizado mediante el método de quimioluminiscencia de micropartículas, empleando equipos Arquitect de las series 1000 y 2000 (Abbott Diagnostics, Chicago EEUU) indistintamente. Los analitos determinados para el estudio fueron TSH, T3 libre, T3 total, T4 libre, T4 total y PSA total empleando kit de reactivos de la misma casa comercial del instrumento, por consiguiente los valores de referencia a ser transferidos a la población en estudio son los provistos por la casa comercial Abbott Diagnostics para cada reactivo utilizado.

Se emplearon materiales de control de tercera opinión como actividad de aseguramiento de la calidad de los análisis en estudio.

Para la evaluación y análisis estadístico de los datos fue empleado el logaritmo de decisión propuesto por Ventimiglia F y Fink N (2002)⁸ para la aceptabilidad de la transferencia de valores de referencia se consideraron los siguientes criterios:

1. Estudio de distribución de los valores de la población, a través de histogramas de frecuencia para cada analito: utilizando el programa *Hammer O Paleontological Statistics* Versión 3.04, mediante el cual se obtuvieron los datos necesarios para construir gráficos de histogramas, datos de distribución, frecuencias, porcentual, medias, desviación estándar, mediana, rangos intercuartílicos, valores mínimos y máximos.⁹
2. Detección de valores marginados:
 - a) Método de Tukey:¹⁰ 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:

$$\text{Límite inferior} = Q1 - 1.5 \times \text{RIC}$$

$$\text{Límite superior} = Q3 + 1.5 \times \text{RIC}$$

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:¹¹ empleado para descartar los valores marginales, aplicando la siguiente fórmula:

$$r = \frac{X(n) - X(n-1)}{X(n) - X(1)} > \frac{1}{3}$$

3. Determinación de percentiles 2.5% (p 5) y 97.5% (p 97.5): para calcular el rango de medida se emplearon las siguientes fórmulas:

$$\text{Límite inferior de referencia: (p 5)} = 0.025 (n + 1)$$

$$\text{Límite superior de referencia: (p 97.5)} = 0.975 (n + 1)$$

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

A continuación se presentan los histogramas donde se observa la distribución estadística de los datos, en los cuales no se comprobó normalidad para ninguno de los analitos objetos del estudio y, por lo tanto, el comportamiento de los datos se alejó de la distribución de Gauss, razón por la cual se emplearon métodos no paramétricos (figura 1).

En los cuadros I y II se presentan los estadísticos descriptivos de las variables estudiadas en las muestras: media aritmética, mínimo, máximo, desviación estándar (DE), medianas y percentiles de los valores correspondientes

a TSH, T3 libre, T3 total, T4 libres, T4 total y PSA total; para un número de muestra (N = 44).

Como se observa en el cuadro III, el porcentaje de inclusión (% de valores dentro de los intervalos de referencia del fabricante) fue de 100% para TSH, T3 libre, T3 total y PSA total y de 98% para de T4 libre y T4 total. Dado que más de 95% de los valores de los analitos para los individuos de la población estudio, se encontraron dentro del intervalo de referencia comercial, se considera que la trasferencia fue satisfactoria para todos los analitos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio las variables analíticas fueron evaluadas mediante un control de aseguramiento de la calidad de la organización; sin embargo, algunos datos de los pacientes no tuvieron un control estricto de las variables pre analíticas lo que conlleva a que el estudio sea susceptible a algunas variables como abstinencia

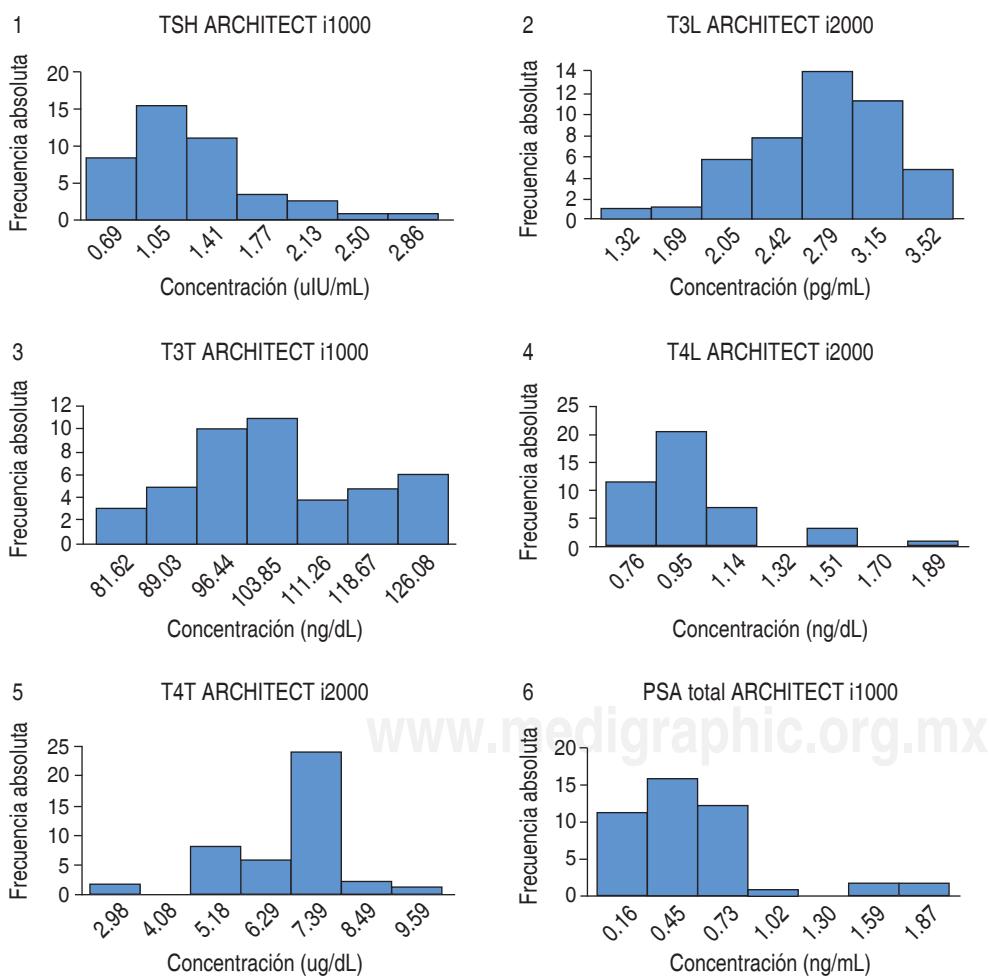


Figura 1.

Histogramas de frecuencia. 1) TSH; 2) T3L; 3) T3T; 4) T4L; 5) T4T; 6) PSA total.

Cuadro I. Estadísticos descriptivos de las variables bioquímicas estudiadas.

Variable	N	Media	Mín.	Máx.	DE
TSH	44	1.293	0.515	3.010	0.497
T3 libre	44	2.72	1.15	3.65	0.48
T3 total	44	104.06	77.93	129.73	13.31
T4 libres	44	0.990	0.665	1.980	0.235
T4 total	44	6.81	2.44	10.09	1.30
PSA total	44	0.563	0.020	2.008	0.436

Abreviaturas: TSH = hormona estimulante de la tiroídeas. PSA = antígeno prostático específico. Mín. = mínimo; Máx. = máximo; DE = desviación estándar.

Cuadro II. Mediana y percentiles de las variables bioquímicas estudiadas.

Variable	Mediana	Percentil 2.5%*	Percentil 97.5%*
TSH	1.179	0.521	2.940
T3 libre	2.80	1.24	3.63
T3 total	102.05	78.23	129.57
T4 libres	0.946	0.674	1.918
T4 total	6.950	2.73	10.00
PSA total	0.455	0.020	1.982

Mediana, percentil 2.5 y 97.5%. *Percentiles calculados antes de aplicar método de Tukey y Dixon según Reed.

Abreviaturas: TSH = hormona estimulante de la tiroídeas. PSA = antígeno prostático específico.

Cuadro III. Características generales de las variables bioquímicas estudiadas.

Ítem	TSH uIU/mL	T3 libre pg/mL	T3 total ng/dL	T4 libre ng/dL	T4 total ug/dL	PSA total ng/mL
N*	42	43	44	40	41	41
Rango**	0.515-2.028	1.86-3.65	77.93-129.73	0.665-1.202	4.75-8.70	0.020-1.589
IRF	0.350-4.940	1.71-3.71	58.00-159.00	0.700-1.480	4.87-11.72	0.000-4.000
% VDIRF	100%	100%	100%	98%	98%	100%
Verificación***	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

* Número de muestras aplicando los criterios 2a) y 2b) (una vez eliminados valores marginados). ** Obtenido a través de la determinación de percentiles (criterio 3). *** Verificación; ¿se verifica el intervalo de referencia propuesto por el fabricante? Abreviaturas: TSH = hormona estimulante de la tiroídeas. PSA = antígeno prostático específico. IRF = intervalos de referencia del fabricante. %VDIRF = Porcentaje de valores dentro de los intervalos de referencia del fabricante.

sexual y la presencia de enfermedades autoinmunes subclínicas.

Es importante destacar que estudios de transferibilidad de valores de referencia no han sido registrados en nuestro país, siendo éste el primero en llevarse a cabo. Sin embargo, se han realizado investigaciones donde se han definido valores de referencia propios de los laboratorios que realizan el estudio, como por ejemplo, Fonseca y colaboradores¹² quienes determinaron intervalos de referencia para TSH, T3 libre y T4 libre en una población de 425 participantes del estado Zulia, obteniendo los siguientes resultados: TSH 0.70 a 5.52 mIU/L; T3L 1.80 a 4.40 mIU/L; T4L 0.80 a 1.80 mIU/L; en comparación con los valores comerciales de Abbott transferibles a nues-

tra población, los establecidos por Fonseca y asociados presentan intervalos más amplios.

Por otra parte Mosso y su grupo¹³ realizaron un estudio transversal para determinar valores de referencia para TSH en una población adulta de 5,412 individuos Chilenos, obteniendo como resultados intervalos que van de 0.86 a 7.46 mIU/L, encontrándose que el límite superior de normalidad para esta hormona aumenta en relación con la edad y, en comparación con los intervalos transferidos a nuestra población, continúan siendo más amplios, aún más que los determinados por Fonseca y colaboradores, lo cual demuestra la necesidad de hacer esfuerzos para determinar puntos de corte específicos por cada población para poder diagnosticar con mejor

precisión las enfermedades tiroideas que pudieran afectar a pacientes de una misma localidad.

En cuanto a los intervalos de referencia para PSA total Gelpi-Mendez y asociados¹⁴ determinaron valores de referencia para PSA total por grupos de edades (menores de 40 años; 40-49 años; 50-59 años; 60-64 años), empleando reactivos Abbott, obteniendo los siguientes resultados: < 40 años 0.20 a 1.40 ng/mL; 40 a 49 años 0.26 a 1.70 ng/mL, comparándolos con los transferidos a nuestra población, estos últimos son más amplios que los determinados por Gelpi-Mendez y colaboradores; esto debido a que los valores de referencia comerciales (Abbott) transferibles fueron establecidos empleando una población con individuos de hasta 50 años o más, lo cual es razonable, ya que las concentraciones de PSA total aumentan con la edad del paciente, debido al crecimiento prostático o a la hiperplasia prostática benigna.

Debido a que pueden presentarse variaciones en las concentraciones de componente bioquímicas de acuerdo con las condiciones ambientales, demográficas, culturales y factores genéticos, es recomendable que cada región establezca sus valores de referencia para un mejor diagnóstico y tratamiento de alteraciones tiroideas y prostáticas.¹³ Tomando en cuenta la importancia a nivel clínico de establecer valores de referencia propios para la población a quienes se les presta el servicio y considerando que los equipos de la serie Abbott Architec i1000 e i2000 son utilizados en diferentes instituciones a nivel estatal, los valores arrojados en este estudio pueden ser considerados de gran aporte a todos aquellos laboratorios que prestan el servicio con estos mismos equipos.

Es responsabilidad del laboratorio clínico la identificación de sus valores de referencia mediante procedimientos recomendados por la IFCC y ahora exigidos en la ISO 15189:2012, esto con el objetivo de homogeneizar los criterios para la obtención de intervalos de referencia en los distintos países y facilitar el análisis de la variabilidad biológica de las diferentes razas.^{15,16}

CONCLUSIONES

Una vez verificada la transferibilidad de los valores de referencia para los seis analitos objetos de esta investigación, se acepta el empleo de los intervalos de referencia de la casa comercial para la población en estudio. Con este protocolo el laboratorio cuenta con una herramienta para asegurar que los intervalos de referencia utilizados son adecuados para su población y metodología, incrementando la utilidad diagnóstica del reporte de resultados.

A pesar de que se verificó la transferibilidad de los intervalos de referencia a nuestra población y que su utilidad diagnóstica es considerable, se espera a futuro poder aportar más evidencia en este sentido y establecer puntos de corte locales, por edad y sexo.

REFERENCIAS

1. Norma UNE-EN ISO 15189:2012, Laboratorios Clínicos, Requisitos Particulares para la Calidad y Competencia. Madrid, AENOR. Depósito Legal: 17477:2013.
2. Queraltó JM, Antoja F, Cortés M, Doménech MV, Fuentes J, Llagostera MJ et al. Concepto de valores de referencia en Química Clínica. *Quím Clín.* 1983; 2 (1): 39-41.
3. Olay-Fuentes G, Díaz-Piedra P, Hernández-Gómez R, Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM, Alcántara-Gómez LE. Determinación de intervalos de referencia para química clínica en población mexicana. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2013; 60 (1): 43-51.
4. Queraltó-Compañó JM, Antoja-Ribó F, Cortés-Rius M, Doménech-Clar MV, Ferrer-Bou P, Fuentes-Arderiu J et al. Producción y utilización de valores de referencia. *Quím Clín.* 1987; 6 (1): 49-68.
5. González de la Presa B, Canalias-Reverte 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. *Revista del Laboratorio Clínico.* 2017; 10 (2): 91-99.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CSLI). Defining establishing and verifying reference intervals in clinical laboratory; approved guidelines. 3rd ed. CSLI document C28-A3. Wayne, PA 2008: 11-25.
7. Queraltó JM, Antoja F, Cortés M, Doménech MV, Ferrer P, Fuentes-Arderiu X et al. Transferibilidad de valores de referencia. *Quím Clín.* 1990; 9 (2): 102-123.
8. Ventimiglia F, Fink NE. Intervalos de referencia: metodología para su creación y verificación. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2002; 36: 223-33.
9. Hammer Ø. Paleontological Statistics Versión 3.04. Reference manual. Natural History Museum University of Oslo. 1999-2014.
10. Tukey JW. Exploratory data analysis. Reading MA: Addison Wesley; 1997. p. 688.
11. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem.* 1971; 17 (4): 275-284.
12. Fonseca E, Rojas M, Morillo J, Chávez C, Miquilena E, González R et al. Valores de referencia de las hormonas tiroideas y TSH en individuos adultos de Maracaibo, Venezuela. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2012; 7 (4): 88-95.
13. Mosso L, Margozzini P, Trejo P, Domínguez A, Solari S, Valdivia G et al. Aproximación al patrón de normalidad de TSH para la población chilena según Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Rev Méd Chile.* 2013; 141 (1): 95-103.
14. Gelpi-Méndez JA, Gómez-Fernández E, Barallat-Martín J, Cortés-Arcas MV, Monsonis-Artero JV, Calvo-Mora A. Valores de referencia del antígeno prostático específico (PSA) en 63.926 trabajadores sin síntomas prostáticos que participaron en el cribado de cáncer de próstata desarrollado por la Sociedad de Prevención de Ibermutuamur durante el año 2006. *Actas Urol Esp.* 2010; 34 (8): 669-676.
15. Chan AO, Lee KC, Leung JN, Shek CC. Reference intervals of common serum analytes of Hong Kong Chinese. *J Clin Pathol.* 2008; 61 (5): 632-636.
16. Carlsson L, Lind L, Larsson A. Reference values for 27 clinical chemistry tests in 70-year-old males and females. *Gerontology.* 2010; 56 (3): 259-265.