



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN-MANAGUA



## **Doctorado en Ciencias de la Salud**

**Cohorte 2015-2018**

### **Informe final de tesis para optar al título de Doctora en Ciencias de la Salud**

Determinación de valores de referencia del hemograma en estudiantes universitarios del RURD Managua con impacto en la salud pública.

#### **Doctoranda:**

Ligia Lorena Ortega Valdés

#### **Tutor:**

Dr. Jairo Vanegas López  
Universidad de Santiago Chile

Managua, 22 diciembre 2022

## Contenido

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>6</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>7</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>9</b>
<b>V. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>VI. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>VII. HIPÓTESIS.....</b>	<b>24</b>
<b>VIII. DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>25</b>
<b>IX. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>X. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>XI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>57</b>
<b>XII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>58</b>
<b>XIII.BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>59</b>
<b>XIV.ANEXOS.....</b>	<b>65</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Hematopoyesis. Origin of cells of the immune system.</i> .....	12
<i>Figura 2. Principio de Impedancia del Equipo Automatizado Human Count 30TS</i> .....	20
<i>Figura 3. Curva de Gauss</i> .....	22
<i>Figura 4. Consumo de alcohol en estudiantes del RURD.</i> .....	30
<i>Figura 5. Criterios de exclusión y otras condiciones que afectan su salud</i> .....	30
<i>Figura 6. RDW o anchura de distribución eritrocitaria</i> .....	42
<i>Figura 7. Comparación entre resultados Ortega – Boza y Human 2018 – 2022.</i> .....	43
<i>Figura 8. Muestra seleccionada aplicando la norma EP28- A3c.</i> .....	44
<i>Figura 9. Distribución de participantes en cálculo de valores de referencia</i> .....	45
<i>Figura 10. Dipersogramas de Leucocitos</i> .....	47
<i>Figura 11. Porcentaje de Granulocitos</i> .....	48
<i>Figura 12. Linfocitos/uL)</i> .....	49
<i>Figura 1. Plaquetas por microlitro</i> .....	49
<i>Figura 14. Box Plots (VPM FL) Volumen plaquetario medio</i> .....	50
<i>Figura 15. Box Plots (P-LCC-UL)</i> .....	51
<i>Figura 16. Resultados de hematocrito de la investigación, Hematocrito en %</i> .....	52
<i>Figura 17. Datos comparativos de PDW % Ortega VS literatura</i> .....	52
<i>Figura 18. 3-part Diff System HumaCount 30TS</i> .....	72
<i>Figura 19. Tubos con EDTA para evaluación previa a estudiantes universitarios empleando método de elección Norma EP-28A3c</i> .....	72
<i>Figura 20. Incertidumbre sobre interpretación de un hemograma: transferencia, verificación o cálculo de valores de referencia. Descripción entre el comportamiento de la distribución de hemoglobina en varones y tendencia de leucocitos en mujeres.</i> .....	73
<i>Figura 21. Descripción de resultados de investigación de Bain B. para hemograma en caucásicos sanos</i> .....	74

## ÍNDICE DE TABLA

<i>Tabla 1. Ejemplo de resultados del equipo HumaCount 30TS. ....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 2. Estadístico de prueba.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabla 3. Estadístico de prueba de serie roja .....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 4. Estadístico de prueba de serie plaquetaria .....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 5 Porcentajes de outliers por parámetros .....</i>	<i>38</i>
<i>Tabla 6 Diferencias entre serie blanca, eritrocito y plaquetas .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 7 Comparación entre valores de referencias de diversos países 2021-2022.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 8. Intervalos Biológicos del hemograma por sexo 19-30 años jóvenes universitarios Recinto Rubén Darío. ....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 9. Valores de referencia-Rosario. PCIA. De Santa Fe .....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 10. Serie Blanca.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 11. Serie Roja.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 12 Estadística de prueba.....</i>	<i>71</i>

## RESUMEN

En Nicaragua aún no se han calculado los valores de referencia para el hemograma, para obtenerlos se procedió a seleccionar una muestra de referencia según la guía CLSI- Norma EP-28 A3c, se realizó captación voluntaria a 901 jóvenes universitarios de ambos sexos con edades entre 19-30 años, excluyéndose 196 (32.3%) por presentar medicación el 17.6%, consulta reciente 12.03%, problemas ginecológicos 10.5%, anemia 6.4% y presión anormal 5.7%. La investigación es transversal analítica para ello se tomó una muestra sanguínea con EDTA en ayunas y se procesó en las primeras 0- 2 horas después de su obtención, eliminando los outliers. Se utilizó la muestra depurada para el cálculo de valores encontrando que hubo ajuste y coincidencia numérica con Boza en leucocitos, Hematocrito, Hemoglobina, plaquetas y con relación al ajuste entre los valores del equipo los que más coincidieron fueron los leucocitos en la mujer, linfocitos por microlitro y hemoglobina, los valores de Nicaragua se encuentran dentro de los rangos de Boza, 2016.

Hubo diferencia estadísticamente significativa entre las medias de la serie roja, leucocitos y plaquetas tomando como criterio que los valores de  $p$  fuesen  $< 0.05$  para el estadístico  $t$  de diferencia entre medias para 2 poblaciones. La HCM y la VCM tuvieron una ligera tendencia a la izquierda en sus valores es decir un poco menores a los reportados por Boza y hacia la derecha ligera, los parámetros VCM masculino con 100fL Boza reporta 98 fL la CHCM es igual para ambos sexos.

Palabras clave: hemograma, valores de referencia, serie roja, serie blanca, serie plaquetaria.

### Abstract

In Nicaragua, the reference values for the complete blood count have not yet been calculated. To obtain them, a reference sample was selected according to the CLSI-Standard EP-28 A3c guide, 901 university students of both sexes aged between 19-30 years old, excluding 196 (32.3%) for presenting medication 17.6%, recent consultation 12.03%, gynecological problems 10.5%, anemia 6.4% and abnormal pressure 5.7%. The investigation is cross-sectional, analytical, for which a fasting EDTA blood sample was taken and processed in the first 0-2 hours after its collection, eliminating the outliers. The purified sample was used to calculate the values, finding that there was adjustment and numerical coincidence with Boza in leukocytes, hematocrit, hemoglobin, platelets and in relation to the adjustment between the values of the equipment, those that most coincided were the leukocytes in women, lymphocytes per microliter and hemoglobin, the values of Nicaragua are within the ranges of Boza, 2016. There was a statistically significant difference between the means of the red series, leukocytes and platelets, taking as a criterion that the  $p$  values were  $< 0.05$  for the  $t$  statistic of difference between means for 2 populations. The MCH and the VCM had a slight tendency to the left in their values, that is, a little lower than those reported by Boza and to the slight right, the male VCM parameters with 100fL Boza reports 98 fL the MCH is the same for both sexes.

**Keywords:** reference values, red series, white series, platelet series.

## **DEDICATORIA**

### **A Dios**

Por su ternura y amor infinitos que me acompañan en mi camino cotidiano.

### **A mi familia**

Por su apoyo incondicional, amor y paciencia.

### **A los estudiantes**

Del Recinto Rubén Darío, UNAN-Managua, quienes desinteresadamente participaron como colaboradores voluntarios en esta investigación.

A las personas que fallecieron durante la pandemia, familiares vinculados a los estudiantes y docentes universitarios.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por brindarme sabiduría, serenidad y confianza durante el proceso de diseño y desarrollo de mis estudios de doctorado.

A **Clariza Ramírez** por darme el amor, la enseñanza y el testimonio, lo suficientemente importante para amar la vida y la ciencia, pero por sobre todo a Dios.

A **mi familia** quienes participaron en todo el proceso y sufrieron cada ausencia, especialmente mi hijo, Giovanni Octavio Martínez Ortega que con amor y paciencia supo comprender la complejidad de los estudios superiores.

A mi amiga Magaly Ruiz Saldívar por su entusiasmo permanente, acompañamiento y apoyo en todas las etapas de la investigación y del diseño de este documento.

A **mis compañeros de trabajo**, a las autoridades universitarias y fondos para la investigación “FPI” de la UNAN-Managua, a los estudiantes y al personal de laboratorio docente de Bioanálisis Clínico que con su generosidad y colaboración fue posible culminar esta investigación.

A mi tutor **Dr. Jairo Vanegas** por su guía y conducción en la elaboración de la tesis, al Dr. Sergio Gutiérrez coordinador y noble maestro de esta primera cohorte, al Dr. Teodoro Tercero

Al **Dr. Juan Francisco Rocha López** quien con su comprensión y apoyo facilitó la realización de este proyecto.

A mi compañera de estudios **Betzabé Rodríguez** quien en la travesía de este doctorado supo mostrarme la eficacia de la paciencia.

A todas aquellas personas que en todo el período me asesoraron, orientaron e impulsaron a realizar este proyecto de tesis doctoral.

## I. INTRODUCCION

El hemograma es la valoración cualitativa y cuantitativa de los componentes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) es rutinaria en un laboratorio y se ejecuta con un equipo automatizado. Esta prueba es un procedimiento de tamizaje con el que se obtiene una visión general del estado de salud del individuo (Boza 2016).

Molina et al. (2013) manifiestan que el valor del hemograma consiste en interpretar adecuadamente las 3 líneas celulares a fin de excluir o discernir sobre determinada enfermedad si estos valores no se corresponden a la población evaluada su interpretación decrece en la medida que no se ajuste con exactitud a los valores reales. (p.5).

Los valores de referencia se utilizan para interpretar en base a fronteras límites los resultados del hemograma, lo que representa una categoría discriminatoria o inclusiva para la toma de decisión de una patología, en cualquier sujeto sometido a un hemograma.

Según (Mckenzie, 2000) la interpretación clínica se efectúa sobre la base de valores de referencia propios, calculados en una población de características similares. El hemograma contiene varios parámetros medidos como son la hemoglobina en gr/dL (Hb), número de eritrocitos (Eri/uL), Hematocrito (%), plaquetas (Pq/uL) y leucocitos (Lc) por uL, la detallada descripción porcentual y absoluta de cada línea leucocitaria, constantes corpusculares y los índices estadísticos promedios de las células descritas.

Esta investigación permitirá calcular los valores de referencia del hemograma en una muestra seleccionada de jóvenes entre 19-30 años y se realiza debido a que en Nicaragua no se cuenta con valores calculados sobre la población nativa, únicamente se realiza transferencia de valores que traen los equipos o se emplea la bibliografía consultada de otros países. Su metodología está basada en la norma emitida por la Federación Internacional de Química Clínica [IFCC]. (1986). “Recomendaciones para seleccionar individuos de referencia para el cálculo de valores de referencia” (Henny, 2009).

De igual forma, el Instituto de estandarización de laboratorio clínico [CLSI, 2008] dictó la definición, establecimiento y verificación de los intervalos de referencia en un laboratorio clínico a través de la guía EP28. Xinzhong et al. (2015).



Las limitaciones de este tipo de investigaciones son con las personas sanas y jóvenes, puesto que se niegan y resisten en proporcionar una muestra de sangre, por la punción venosa. La importancia de tener valores de referencia, estriba en brindar valores ajustados a la población que se estudia debido a que Nicaragua no posee sus propios valores, los obtiene de los países de fabricación de los equipos y para los cuales fueron probados. Rodak et al. (2014)

Para la determinación de los valores existen restricciones que consisten en encontrar una muestra de referencia adecuada, debido a que se seleccionaron personas aparentemente sanas, al momento de la extracción sanguínea, lo cual es difícil en la práctica. La homeostasia corporal, aunque funcional no evita que eventos estresantes, ambientales, nutricionales y externos ejerzan una influencia en la salud del ser humano. Sin embargo, mediante una buena descripción de factores incluyentes y excluyentes es posible llegar a los 120 datos que exige la Norma Internacional de Valores de Referencia (Henny, 2010).

## II. ANTECEDENTES

Respecto a la búsqueda según Simón et al. (2021) evidenciaron la importancia de controlar los valores del hemograma mediante una caracterización del mismo que permite establecer valoración sobre la movilidad de las cifras de la celularidad durante tratamiento en la epidemia por el SARS-COV2 en Cuba. Esta práctica es significativa, por el interés de contar con valores de referencia que facilitan al personal médico la interpretación de los parámetros hematológicos para la prevención y monitoreo de enfermedades cuyos efectos son vitalmente reflejados en la sangre.

En otra investigación realizada por Mejía et col. (2019) se efectuó la determinación de intervalos biológicos de referencia para adultos en el equipo hematológico BC-5000 de la escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia, Medellín. Se encontró diferencias significativas para todas las medias calculadas, siendo de mayor frecuencia los valores obtenidos en mujeres para leucocitos y plaquetas globales, recuentos absolutos y relativos de algunos leucocitos, volumen medio plaquetario (VPM) y plaquetocrito (PCT).

Un estudio realizado por Lim et al. (2015) sobre el cálculo de Intervalos de referencia raciales/étnicos específicos para pruebas de laboratorio comunes e hicieron comparación entre asiáticos, negros, hispanos y blancos al utilizar la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, sus hallazgos fueron que en comparación con los blancos, el rango normal para los asiáticos cambió significativamente a valores más altos en hematocrito, hemoglobina, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media y volumen plaquetario medio. Estos resultados indican que las subpoblaciones raciales/étnicas tienen distribuciones únicas en las pruebas de laboratorio y es posible que sea necesario incorporar la raza/etnia en el desarrollo de sus Intervalos de referencias hematológicas.

En otra investigación realizada por Xinzhong et al. (2015) calcularon los valores de referencia para chinos adultos sanos encontrando de 4,642 individuos investigados, en uno de los centros (Chengdu) los individuos mostraron valores muy bajos con relación al resto del país, demostraron que todos los parámetros de serie roja fueron más altos en varones que en mujeres para todas las edades, esto reafirma la variación entre las personas al evaluarlas bajo los mismos parámetros en localidades diferentes.

Un estudio realizado por Qiao et al. (2014) en la población china para determinar intervalos de referencia y la tendencia de los conteos celulares hematológicos por edad y sexo según los métodos empleados. Encontraron que no hay variación respecto a los equipos utilizados, solamente influyeron las variables conocidas edad, sexo y raza.

En una investigación llevada a cabo por Sachdev et al. (2014) donde establecieron intervalos de referencia biológicos para nuevos parámetros plaquetarios (fracción de plaquetas inmaduras, fracción alta de plaquetas inmaduras, ancho de distribución de plaquetas, volumen plaquetario medio, proporción o índice de células grandes plaquetarias, plaquetas-X, plaquetocrito y ancho de distribución de plaquetas) y sus correlaciones entre sí.

El rango normal para varios parámetros fue en recuento de plaquetas:  $150-520 \times 10^3 / \mu\text{L}$  para fracción de plaquetas inmaduras (FPI): 0,3-8,7%, ancho de distribución de plaquetas (PDW): 8,3-25,0 fL, volumen medio de plaquetas (MPV): 8,6-15,5 fL, índice de plaquetas (PCT): 0,15-0,62%, fracción alta de plaquetas inmaduras (H-IPF): 0,1-2,7%, índice de células grandes plaquetarias (P-LCR): 11,9-66,9% y plaquetas- X (PLT-X) (ch): 11.0-22.0, utilizando las pautas del (CLSI, 2008).

En Córdoba, Argentina se realizó la investigación sobre valores de referencia local por Kordys, et al. (2014) donde refieren utilizar la norma c28-A3 del CLSI, la adaptaron a su contexto y emplearon ciertos parámetros por conveniencia en sujetos sanos, excluyendo a personas con enfermedades crónicas, fumadores, embarazadas y lactantes. Esta investigación demostró la necesidad de adaptar y utilizar la norma de acuerdo al contexto.

Un poco antes Dosoo et al. (2013) calcularon valores de referencia hematológicos y bioquímicos para adultos sanos en el cinturón medio de Ghana y los compararon con los valores caucásicos que el laboratorio utilizaba en ese momento y con otros datos de países africanos y occidentales. Encontraron gran diferencia, lo cual habría sugerido que los valores de referencia basados en los prospectos habrían eliminado hasta el 53% de los posibles participantes del ensayo, establecieron un panel de parámetros de referencia localmente relevantes para las pruebas hematológicas de uso común.

En Ecuador Toledo et al. (2010) calculó valores de referencia en la población estudiantil de secundaria y los comparó con los utilizados en ese momento en su país, demostró que los valores referenciales del recuento de glóbulos rojos exhibían diferencias significativas ante estudios realizados en poblaciones geográficamente diferentes a la de Lioja. Además, confirmaron que los parámetros hematológicos varían con los cambios de altitud.

Asimismo, el (Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínico [CLSI], 2010) proveen la guía para las pautas sobre la definición, establecimiento y verificación de intervalos de referencia. Una investigación ejecutada por Klever et al . (2008) midió los valores de referencia hematológicos con el uso del analizador Sysmex XE-2100, permitió calcular los valores de referencia en poblaciones de altura, dada la disminución de la presión parcial de oxígeno que afecta la concentración de hemoglobina, el hematocrito y los indicadores hematimétricos. Sin embargo, el volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media, ambos en población masculina, al confrontarse con estudios realizados en población de Caracas (Venezuela) y Chiapas (México) no mostraron diferencias significativas.

Las diferencias encontradas refuerzan la necesidad de que los laboratorios de análisis médicos calculen los valores de referencia en su población atendida o que sustenten con evidencia el uso de valores de referencia calculados en otras poblaciones y que habitualmente son tomados de las recomendaciones de los fabricantes o de otras fuentes bibliográficas.

Otro estudio ejecutado por Orrego, (2007) acerca de los valores de hematocrito y de hemoglobina en deportistas evaluados en Instituto de Deportes en Medellín (Colombia) se investigó valores de referencia en parámetros sanguíneos, tanto la preparación del deportista como la recolección de las muestras. Se efectuó siguiendo las últimas recomendaciones planteadas por el comité de expertos en la obtención de valores de referencia de la Sociedad de Química Clínica Escandinava y por el Panel de Expertos sobre Teoría de los Valores de Referencia de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC, 1986).

Se encontraron las diferencias ya reportadas por otros estudios en los valores del hematocrito y de la hemoglobina entre ambos sexos. No se obtuvieron diferencias estadísticas significativas entre los tres grupos de edad para estos dos parámetros indicando la relación del comportamiento de los valores entre los deportistas.

Quintero y Castro (1978) determinaron los valores más frecuentes del eritron circulante en adultos y niños de la provincia de Limón, Costa Rica encontrando valores promedios de hemoglobina entre 12.4 y 13.2 grs. por decilitro, el valor más bajo en la mujer es de 11.5 gr y el hematocrito es de 36 a 41 %. Sus criterios de inclusión fueron seleccionar adecuadamente a las personas que pertenecerían a las muestras representativas de una población en estudio, esto incluye edad, sexo y altitud. Grasbeck y Saris (1969) establecen a nivel internacional por primera vez los requisitos para establecer y utilizar los valores normales (hoy valores de referencia).

Sáenz et al. (1964) estudiaron en una población universitaria las cifras de hemoglobina y eritrocitos, su justificación fue que había pocos trabajos sobre este tema y no querían seguir empleando valores extranjeros. Trabajaron con 400 estudiantes muestreados tomados del registro del banco de sangre en edades de 20 a 59 años y mujeres entre 18 y 73 años. Los promedios de hematocrito oscilaron entre 43,25 % a 48.29 % y la hemoglobina osciló entre 13.9 gr/dL a 15.58 gr/dL.

### **III. JUSTIFICACION**

Los laboratorios clínicos en Nicaragua utilizan valores de referencia obtenidos a partir de bibliografía, equipos y transferencias. Entre centros con laboratorios que emplean los mismos equipos, a nivel regional y mundial esta práctica se ha desechado. Actualmente, se expresa la implantación de los valores de referencia calculados como una necesidad imperante, la medicina basada en evidencia ocupa un lugar privilegiado y el desuso de los supuestos es la norma.

Por otro lado, las investigaciones requieren utilizar valores comparativos para permitir relaciones y contrastes empleando valores propios que faciliten la comprensión de los comportamientos celulares y ayudar a la monitorización de los pacientes.

Esta investigación sobre la forma de calcular los valores de referencia de hematología y su interpretación adecuada es una motivación a las instituciones que trabajan con valores de referencias sanguíneas, bioquímicas, etc., lo cual permitirá una elucidación más exacta sobre los valores que se utilizan en el país, además brindará una propuesta general a las entidades interesadas y como primera etapa conocer los comportamientos en jóvenes universitarios de 19 a 30 años.

Se proporcionará valores de referencia propuestos para un segmento de población joven al acceder e interpretar si los valores del equipo son los más idóneos (este equipo está siendo utilizado en varios laboratorios del país). También permitirá comparar con los que utilizan valores de referencia tomados de la bibliografía (transferencia de valores) de acuerdo a la nacional en un primer ensayo con esta población universitaria. No obstante, el hecho de no tener los valores nacionales genera una dificultad que puede ser verificada con la variación de las diferentes interpretaciones.

La federación internacional de química clínica (IFCC) recomienda efectuar las mediciones estadísticas de valores de referencia tanto entre laboratorios (control inter laboratorio) como a nivel nacional (entre ciudades). Con la interpretación de los resultados emitidos al personal médico, suministrando valores propios que faciliten la creación de publicaciones con participación de equipos multidisciplinarios y favoreciendo el trabajo en redes. Brindar a los laboratorios valores de corte que faciliten la toma de decisiones médicas en las

edades investigadas. Actualmente, en Nicaragua los valores empleados provienen de países latinoamericanos con diferente nutrición, cultura, alimentación y costumbres básicas.

Las diferentes asociaciones médicas y de laboratorio (en países desarrollados) argumentan la necesidad de realizar estudios para conocer los valores hematológicos propios frente a valores internacionales, por eso hay numerosos estudios donde se muestra los valores por país y localidad. Cada vez que se introduce una nueva metodología o análisis para calcular los valores de referencia y en Nicaragua aún no han sido calculados.

El beneficio de este trabajo es proveer valores ajustados a la realidad nacional y además promover esta línea de investigación para futuras investigaciones como parte del desarrollo de redes en el área de hematología, calcularlos en niños, adultos, pacientes geriátricos, deportistas, embarazadas, entre otros. Todos los datos brindados provienen de una muestra de referencia homogénea extrapolable depurada con relación a los factores biológicos que afectan los comportamientos de las series celulares para la edad de 19 a 30 años.

Finalmente, es importante recalcar que la dieta nacional está caracterizada por consumo de carbohidratos (mayor consumo), frutas, verduras, cereales y menor porcentaje proteínas de origen animal. Es por ello, se conciertan variables de importancia médica en la valoración de la hematopoyesis nicaragüense generando influencias para ser tomadas en cuenta al momento de transferir valores de otros países.

Este trabajo investigativo aportará indirectamente sobre mejoras de salud al momento de las tomas de decisiones, interpretación de resultados de laboratorio hematológicos. Igualmente, aumentará el conocimiento sobre el manejo de estos valores de referencia hematológicos transferidos que hasta la fecha se tienen.

## **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Nicaragua es un país con lento desarrollo tecnológico en relación al equipamiento moderno tanto para los laboratorios pequeños y de zonas fuera de la capital. Solamente en Managua y otras ciudades importantes hay modernización para la aplicación de métodos de laboratorio. Esto ocasiona que no se tengan valores de referencia calculados en población local, se utilizan valores de bibliografía extranjera, asumiéndolos como propios. Los cuales al aplicarlos en la población atendida han funcionado bien hasta la fecha (sin verificación estadística). También, se transfieren los valores de otros laboratorios que han funcionado para esa localidad y son visualizados como valores propuestos, por los diferentes equipos de Roche, Siemens, Human, entre otros.

Debido a este rezago en el conocimiento de los valores propios se determinó los valores de referencia aplicando la selección recomendada por la confederación de química clínica. Luego surgió la pregunta, ¿si estos valores difieren por parámetros en cuanto al sexo? Y finalmente, se compara con valores externos a nivel regional. Por lo tanto, sería un paso importante, demostrar estadísticamente su comportamiento con relación a valores transferidos. De acuerdo a ello, surgen las siguientes preguntas:

### **Pregunta general**

¿Cuáles son los valores de referencia hematológicos que brindan los estudiantes de 19 a 30 años en el recinto universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua?

### **Preguntas específicas**

¿Se pueden aplicar las normas internacionales hematológicas para la selección de una muestra de referencia en estudiantes de 19 a 30 años de edad?

¿Cuáles son los valores de referencia hematológicos de las tres líneas celulares en la muestra seleccionada

¿Qué diferencias se encuentran para los valores de referencia hematológicos en los estudiantes de 19-30 años de edad al compararlos entre sexo?

¿Es posible analizar los valores de referencia obtenidos a través del equipo HumaCount 30TS con los valores proporcionados por el fabricante?

¿Qué resultados se obtienen al contrastar los resultados obtenidos de los estudiantes con referencias validadas de Costa Rica?



## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar los valores de referencia hematológicos en estudiantes universitarios de 19-30 años de edad que asisten al Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN- Managua, periodo 2018-2021.

### **Objetivos Específicos**

- Aplicar normas internacionales en la selección de sujetos para el cálculo de valores de referencia hematológicos.
- Calcular los valores de referencia hematológicos de las tres líneas celulares en la muestra seleccionada.
- Comparar los valores de referencia obtenidos a través del equipo HumaCount 30 TS con valores internacionales respecto al sexo.
- Analizar los valores de referencia obtenidos a través del equipo HumaCount 30TS con los valores proporcionados por el fabricante
- Contrastar los resultados obtenidos con los valores internacionales a nivel de Costa Rica.

## **VI. MARCO TEORICO**

### **6.1 Contexto actual de la tecnología sanitaria**

La salud pública analizada desde la perspectiva de los países latinoamericanos en un contexto renovado, ante una trama de análisis necesarios en pleno siglo XXI muestra la importancia de la revisión de la tecnología médica y su correcta aplicación en la medicina actual. Según Más Bermejo (2008) afirma que los servicios, los programas y la aplicación de la tecnología sanitaria, deben ser evaluadas en los sistemas de salud de manera que sea posible diseñar el efecto corrector para emprender nuevas intervenciones. De esta forma, se deben diseñar indicadores, estándares y metodologías que evalúen la ejecución de programas, así como el funcionamiento de los servicios de salud y así se validen las tecnologías sanitarias, lo cual mejorará la salud de la comunidad.

El advenimiento de equipos y tecnología actualizada trajo consigo cambios en el quehacer de los laboratorios clínicos, como protagonistas de investigación biomédica y como oferentes de diagnósticos más acertados y exactos que facilitan la interpretación de los signos y síntomas clínicos traduciéndose en evidencias claras sobre un diagnóstico final. Parte de estos análisis disponibles son los que se efectúan mediante tomas de muestra sanguíneas a toda persona que acude a una unidad de salud en atención primaria, secundaria o terciaria.

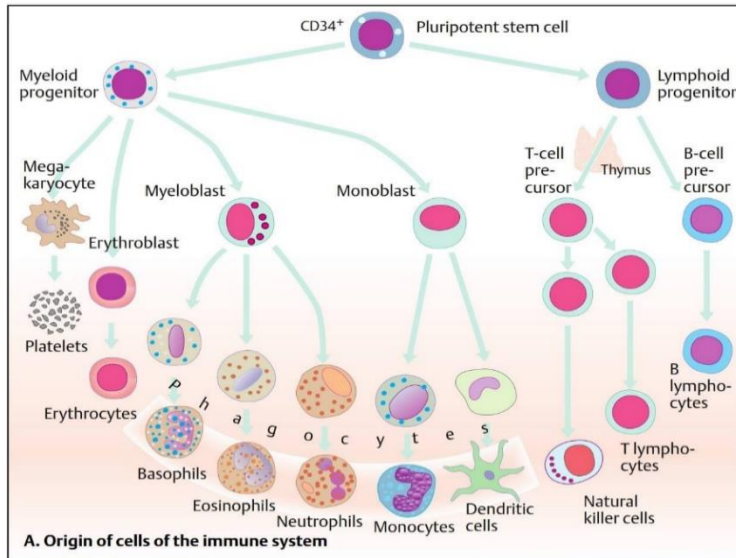
El hemograma automatizado corresponde a la prueba de laboratorio más demandada en los diferentes países, siendo un eje central en la interpretación de las patologías investigadas diariamente.

### **6.2 Hematopoyesis**

La Hematopoyesis es el proceso de formación de las células de la sangre. El conjunto de células y estructuras implicadas en la fabricación de las células sanguíneas se llama tejido hematopoyético (Ruiz, 2009). (ver Figura 1) expone los linajes a que da lugar la célula madre progenitora Stem Cell (célula Madre) de ellas derivan, Linfocitos B, T y noT No B, células dendríticas, monocitos, granulocitos, eritrocitos y plaquetas todos ellos componentes de las células sanguíneas que recorren nuestro organismo y cumplen funciones vitales en todo individuo (Williams, 2007).

**Figura 1**

*Hematopoiesis. Origin of cells of the immune system.*



Fuente: Hematopoiesis. Origin of cells of the immune system. Tomado de Abbas, Lichtman y Pillai (2014).

La hematopoiesis es un proceso influido por factores del individuo de tipo genético o hereditario, factores ambientales (nutrición, vitaminas, factores esenciales, etc.) y enfermedades diversas que afectan a la producción de sangre de forma directa o indirecta. La vida de las células de la sangre es corta donde las plaquetas duran de 8 a 12 días, los eritrocitos de 110 a 120 días, los leucocitos son más variados siendo para el caso de los granulocitos una vida media de 5 a 12 días al cabo de la cual deberá restablecerse y mantenerse el número de células sanguíneas. Litchmann et al. (2007).

Se estima que se producen  $1.5 \times 10^9$  granulocitos/kg diariamente en un organismo sano (Gamal, 2013) para lo cual una dieta adecuada y factores ambientales estables controlados deben existir para su regulación y garantía. Para mantener los niveles de células sanguíneas en cifras estables es necesaria una renovación permanente de las células que desaparecen por el proceso normal de envejecimiento.

Para comprender adecuadamente la importancia de la producción de sangre es necesario ir a la raíz del proceso. A fin de que se produzca sangre todos los días se genera un mecanismo altamente regulado en el que participan sustancias benéficas que estimulan la producción celular

a partir de células progenitoras denominadas células madre o Hematopoietic Stem Cells (HSC). Lichtman et al. (2007).

Hematopoyesis no es más que la producción de células sanguíneas y se ve influenciada o es modificada por factores biológicos dependientes como son la edad y el sexo. Los nutrientes representan una parte de los elementos garantes de la síntesis de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. En la médula ósea coexisten células madres, progenitoras y precursoras junto a formas maduras, propias de la sangre (Rodak, 2004).

Las células madre pluripotentes (también llamadas germinales, progenitoras o stem totipotenciales) mantienen la producción de células sanguíneas o hematopoyesis durante toda la vida. Son muy escasas, pero a partir de ellas se originan todas las diferentes células sanguíneas. A continuación, se expone la hematopoyesis desde la perspectiva celular.

### **6.2.1 Microambiente Inductivo Hematopoyético**

Se ha estimado que la concentración de células dentro de la médula es de 109 / ml; como resultado, ocurren múltiples interacciones célula-célula y célula-matriz. Un avance importante en la hematología experimental ha sido la capacidad de desarrollar células hematopoyéticas en cultivos a largo plazo. Cuando se colocan altas concentraciones de células de la médula ósea en cultivos que contienen suero, se forman una capa de células estromales y una matriz proteica extracelular, y cuando se recargan posteriormente con células de médula ósea frescas. Estos cultivos a largo plazo (LTC) son capaces de soportar la hematopoyesis durante meses con una simple semi-depleción y reemplazo del medio de cultivo.

Se supone que las interacciones célula-célula y célula-matriz que se desarrollan en dichos cultivos se parecen más a las que se encuentran in vivo, lo que ayuda a explicar la longevidad de dichos cultivos y su capacidad para mantener las células madre hematopoyéticas y las células progenitoras primitivas mucho más tiempo ex vivo que hacer cultivos que contengan células no estromales. Se cree que la base molecular del entorno hematopoyético mejorado de los LTC (cultivos de largo tiempo) depende de las moléculas de la superficie de las células estromales que promueven el contacto célula-célula, previenen la muerte celular programada y regulan el crecimiento. Lichtman et al. (2007).

Los efectos micro ambientales sobre las células madre también tienen implicaciones clínicas de gran alcance. La capacidad para movilizar células madre de médula ósea para trasplantes ha cambiado en gran medida la forma en que se tratan las enfermedades hematológicas y las neoplasias malignas y el éxito final en los esfuerzos de los hematólogos experimentales para expandir las células madre hematopoyéticas ex vivo con cócteles de citocinas y células estromales para aplicaciones en terapia génica y medicina regenerativa. Indudablemente, se derivará solo de una comprensión profunda de las bases moleculares de la interacción de las HSC con su microambiente.

La hematopoyesis se divide en leucopoyesis, eritropoyesis y trombopoyesis. Cada uno de estos procesos de producción requieren un delicado equilibrio originado a partir de una buena salud garantizada por supuesto a través de la ingesta proporcionada de grupos alimentarios como carbohidratos, lípidos, proteínas y otras sustancias complementarias como vitaminas y nutrientes esenciales presentes en la matriz extracelular de la que se ha venido hablando anteriormente. Además, se fundamenta este equilibrio dinámico en una estricta regulación por citocinas, factores de crecimiento de colonias y otros ligandos que se unen a su célula blanco específico Lichtman et al. (2007).

### **6.2.2 Alimentación y hematopoyesis**

La alimentación del estudiante universitario y del joven promedio no constituye un buen ejemplo nutricional, por lo que las prisas, las costumbres, el ajetreo de los mismos y la cultura familiar no permiten señalar que sean beneficiados por los grupos de alimentos que en realidad requieren. Aunados a costumbres como el desvelo, consumo de café, tabaco y alcohol común en este grupo etario produce un deterioro en su organismo que puede ser leve y podrá acentuarse más en la mujer que en los varones debido a sus ciclos menstruales.

A continuación, se enumeran algunos alimentos importantes para la dieta del joven sea este universitario o no.

Hierro: se precisan de 8 a 18 mg de hierro al día, según la edad y el sexo. El de los vegetales se absorbe peor que el de origen animal, pero la vitamina C mejora su asimilación. Guerrero et al. (2019).

Las frutas: como la piña contienen magnesio, potasio y hierro. La papaya contiene altos índices de Vit A, Potasio. El mango posee más de 20 vitaminas y abundante en Vit A, C y K la guayaba y la pitahaya contiene antioxidantes naturales y es rica en vitamina C. Guerrero et al. (2019).

El aguacate, naranja, plátano y el melón contienen vitamina C. Los frutos secos y los cereales integrados contienen altos aportes de ácido fólico. La avena es un importante elemento cuyo aporte en 100 g contiene 4.7 gr de hierro, superando a la carne que está alrededor de 3 mg. Una taza aporta el material necesario para el día, las lentejas y los frijoles contienen hierro el cual al ser una forma alimentaria de grupo no deben consumirse con alimentos ricos en vitamina C.

El pistacho es una buena fuente de hierro (6.78 mg/100gr) y el cobre (1.2 mg/100 gr) mantienen la producción de la sangre en niveles adecuados. La remolacha roja contiene un alto porcentaje de hierro (1.8mg /100 gr) Vit C (30 mg/100 gr) y folatos 109 mcg/100 gr. Finalmente la espinaca es una de las mejores aliadas en el contenido de ácido fólico. Tapia et al. (2020).

Se utiliza diariamente Hierro, Aminoácidos, Ácido fólico y Vit B 12, eritropoyetina, Vitaminas del complejo B, así como trazas de minerales (Rodak, 2004).

Dentro de las vitaminas de gran importancia está la Vit B 12 y el ácido fólico. La fuente dietética circunscrita de cobalamina y la enorme proporción de las reservas corporales a la pérdida diaria protegen a la mayoría de los adultos de convertirse severamente deficiente sobre una base puramente dietética. La desnutrición limitada a unas semanas o meses no produce deficiencia de cobalamina. Los adultos en riesgo tienden a ser vegetarianos comprometidos a largo plazo, especialmente veganos, pero incluso ellos rara vez se agotan lo suficiente para desarrollar anemia megaloblástica o mielopatía.

Todo ello deberá ser garantizado para que la sangre se reproduce día a día superando las pérdidas mínimas de cada jornada. El control de la cantidad de células dependerá de una buena numeración de los mismos por microlitro de sangre total evaluada en un laboratorio de rutina a través de un análisis denominado Hemograma.

### 6. 3 Hemograma

El recuento hematológico es parte necesaria para el diagnóstico de una gran variedad de enfermedades, los hallazgos cuantitativos y las anomalías encontradas obtenidas a través de equipos automatizados permiten eficientemente valorar afectaciones groseras en la hematopoyesis o secundarias a ésta, el recuento de leucocitos ayuda a descubrir enfermedades ocultas Lichtman et al. (2007).

La importancia en los parámetros de serie roja es la detección y seguimiento de anemias y policitemias y/o eritrocitosis secundaria, un valor inapropiado o alejado de la exactitud de un individuo genera una mala detección de la alteración, la valoración justa, permite identificar, seguir y tratar las anomalías biológicas.

Valoraciones como desviaciones de la anchura de distribución eritrocitaria o distribución de hematíes (ADE o RDW) puede revelar tempranamente una anemia ferropénica en cambio su no detección puede generar un progreso de la anemia en forma silenciosa (Clark, 2007).

La salud pública mundial evalúa los caracteres de estados anémicos en la mujer embarazada y en todas las personas funcionalmente consideradas como población económicamente activa, dando seguimiento a la reproducción y los efectos de una mala nutrición a partir de un hemograma sencillo.

En los leucocitos la finalidad de su medición es determinar los valores globales por uL, los valores porcentuales por línea y luego calcular los valores absolutos que definen la patología de acuerdo a sus variaciones que son: incrementos frecuentes de linfocitos en infecciones virales, de neutro filios en infecciones bacterianas o inflamaciones, así como incrementos muy excesivos en neoplasias, eosinofilias en alergias y parasitosis por helmintos, basófilos en hipersensibilidad, monocitos en infecciones crónicas y disminuciones importantes en infecciones virales o estados de inmunodepresión (Rodak, 2004).

Para la línea de leucocitos la información automatizada es suficiente, sin embargo, si el equipo revela alarmas en sus valores será necesario invertir en otros procedimientos. Lo cual incrementa los gastos de salud pública a nivel de atención primaria o a nivel hospitalario, al buscar la causa que provoca la alteración. Esto se traduce a que si una unidad de salud posee valores de referencia ajustados a su población será más confiable la interpretación, decisión de

prescripción farmacológica, suspensión terapéutica o la pronta recuperación del individuo evaluado, lo que incurrirá en menor gasto en salud.

Las plaquetas son fragmentos celulares muy pequeños (1-3 $\mu$ m) cuya función esencial es prevenir las hemorragias o sangrados, a nivel de mucosas, su conteo se altera en hemorragias espontáneas o trastornos obstétricos. No obstante, en casos específicos fisiológicos como la menstruación pueden incrementarse ligeramente asociados a eventos normales que el organismo interpreta como microagresiones. La disminución plaquetaria se destaca en enfermedades que afectan su producción, aumenta en la destrucción y secuestro como hiperesplenismo o infecciones como el dengue.

La evaluación plaquetaria lleva consigo una apropiada estimación en cuanto a su número, pero en cuanto al tamaño (PDW o anchura de distribución plaquetaria) los contadores actuales proporcionan valores sobre el tamaño promedio de las mismas siendo el VPM un arma válida en la valoración de las trombocitopenias Lichtman et al. (2007) se considera ahora como un elemento importante para la evaluación de riesgo de procesos trombóticos, de ahí la importancia de conocer el comportamiento de los valores de PDW en población.

Los factores biológicos como la edad, el género y la raza son variables determinantes en el hemograma. Los hombres adultos presentan un rango normal más alto frente a eritrocitos, hemoglobina y hematocrito que la mujer, ésta en cambio revela más leucocitos y plaquetas en ciertos momentos de su vida (edad reproductiva). Por lo tanto, hay que considerar la menstruación y factores hormonales con relación a la hematopoyesis y su regulación (Bain, 2003).

Muchas referencias consideran concentraciones de Hb de 14 g/dl y 12 g/dl como los límites inferiores de lo normal, al nivel del mar, en hombres adultos y mujeres, respectivamente, particularmente en el mundo industrializado. Estos valores han recibido una amplia aceptación y a menudo se utilizan en las encuestas de población. Sin embargo, los datos de una amplia, diversa muestra cuidadosamente seleccionada, sugiere que estos valores son altos.

La muestra estudiada durante el segundo Congreso Nacional de Salud y Encuesta de examen nutricional (NHANES II, 1976-1980) fue seleccionada estadísticamente como representativa de toda la población de Estados Unidos. Se incluyeron en el proceso de selección:



edad, género y raza, así como factores socioeconómicos, con el fin de determinar los valores normales, los sujetos fueron excluidos si presentaban embarazo, hemoglobinopatía hereditaria, si la saturación de transferrina, MCV o eritrocitos el valor de protoporfirina fuese anormal. Asimismo, los sujetos con deficiencia de hierro fueron excluidos.

Los conteos de leucocitos de africanos y afrocaribeños tiene un descenso al compararlos con los caucásicos, también se observa una ligera tendencia en africanos hacia las plaquetas en rangos más bajos que los obtenidos en los blancos, esto presupone que cada país, localidad y laboratorio deberá calcular sus propios valores de referencia hematológicos.

Según recomendaciones del manual Merck en el año 2016 los laboratorios que están acreditados por el Colegio de Patólogos Americanos (College of American Pathologists, CAP) deben establecer y/o validar sus propios valores de referencia al menos anualmente.

### **6.3.1 Automatización del hemograma**

Básicamente se estarán utilizando los principios tradicionales de los equipos automatizados los que corresponden a impedancia electrónica (resistencia) y la dispersión óptica. La impedancia electrónica o la resistencia de la corriente continua (CC) de bajo voltaje fueron desarrolladas por Wallace Coulter en la década de 1950 y es la metodología utilizada con mayor frecuencia. La radiofrecuencia (RF) o la resistencia a la corriente electromagnética de alto voltaje a veces se utiliza junto con la impedancia electrónica de la CC. Technicon Instruments introdujo el barrido óptico con campo oscuro en la década de 1960 y Ortho Diagnostics Systems siguió con un instrumento óptico basado en láser en la década de 1970. En el equipamiento hemático actual con frecuencia se emplea la dispersión óptica que utiliza luz láser y no láser.

### **6.3.2 Descripción del sistema del HumaCount 30TS.**

El HumaCount 30TS es un hemocitómetro diferencial de 3 partes completamente automatizado diseñado para el diagnóstico in vitro, desarrollado para clínicas pequeñas y consultorios de diagnóstico analítico inmediato (Manual de usuario HumaCount 30TS, 2010).

### **6.3.3 El instrumento**

HumaCount/30TS es un hemocitómetro de escritorio completamente automatizado. Implementa el método Coulter para el recuento de células que pasan a través de una pequeña apertura y mide el contenido de hemoglobina de los glóbulos rojos. El analizador posee un módulo de display LCD gráfico a color con pantalla sensible al tacto y un botón de inicio separado.

El software permite enviar resultados a una impresora externa (vía puerto USB) o al módulo de impresora térmica incorporado de 58 mm. Su memoria interna puede almacenar 1000 registros con histogramas completos y datos de cada paciente. Las mediciones QC se almacenan también en una base de datos separada. Los resultados emitidos por este instrumento se reflejan en datos comprensibles denominados parámetros hematológicos. (ver Tabla 1).

### **6.3.4 Método de operación (Principio): Método de Impedancia**

El Método de Impedancia (método Coulter) cuenta y determina el tamaño de las células detectando y midiendo los cambios en la impedancia térmica cuando una partícula en un líquido conductor pasa a través de una pequeña apertura. (ver Figura 2).

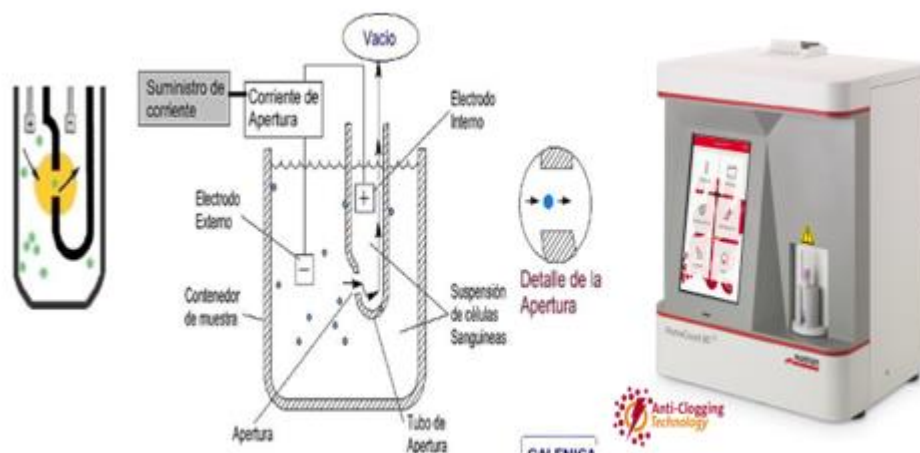
Cada célula pasa a través de la apertura existe un flujo de corriente DC constante entre los electrodos externo e interno, produciendo algún cambio en la impedancia de la suspensión conductora con células sanguíneas.

Estos cambios se registran como aumentos en el voltaje de electrodos. El número de pulsos es proporcional al número de partículas. La distribución de volumen de las células se despliega en diagramas: histogramas WBC, RBC y plaquetas. (Manual de usuario HumaCount 30TS, 2010).

El analizador puede procesar 30 muestras por hora en modo de recuento total de Glóbulos blancos (WBC) de tres partes. Las muestras pueden tener datos de muestras o individuales y parámetros adicionales. El analizador determina 18 parámetros hematológicos a partir de una muestra de 25 µl de sangre entera.

## Figura 2

### *Principio de Impedancia del Equipo Automatizado Human Count 30TS*



Fuente: Tomado de (Manual de usuario HumaCount 30TS, 2010).

Básicamente se estarán utilizando los principios tradicionales de los equipos automatizados los que corresponden a impedancia electrónica (resistencia) y la dispersión óptica. La impedancia electrónica o la resistencia de la corriente continua (CC) de bajo voltaje fueron desarrolladas por Wallace Coulter en la década de 1950 y es la metodología utilizada con mayor frecuencia. La radiofrecuencia (RF) o la resistencia a la corriente electromagnética de alto voltaje a veces se utiliza junto con la impedancia electrónica de la CC. Technicon Instruments introdujo el barrido óptico con campo oscuro en la década de 1960 y Ortho Diagnostics Systems siguió con un instrumento óptico basado en láser en la década de 1970. En el equipamiento hemático actual con frecuencia se emplea la dispersión óptica que utiliza luz láser y no láser.

**Tabla 1**

*Ejemplo de resultados del equipo HumaCount 30TS.*

Lc/uL	Linfo/uL	Mid /uL	Gran /uL	Linfo %	Mid %	Gran/%	Eri/uL	Hb	Ht %	VCM
5,000 a 11,600	1.3 a 4	0.3 a 1	2.4 a 7.6	19.1 a 48.5	4.5-12,1	43.6-73.4	3.79-5.78	11.5-17.3	34-53.9	84-98 fL
HCM	CHCM	RDW DS	RDW CV	Pla/uL	Pct	PDW st	PDW CV	VPM	P-LCC %	P-LCR %
27.5-32.4	31.7-34.2	36.2-49.7	11.1-14	156-342.000	0.16-0.3	11.1-19.7	37.8-43,6	8.3-12.1	53-75	15.6

Fuente: Resultados emitidos por el equipo HumanCount 30TS

Solis (2004) afirma que “La interpretación correcta del hemograma necesita del conocimiento de los valores de referencia para la población en estudio.”

#### **6.4 Cálculo de valores de referencia**

Un valor de referencia se define como el resultado analítico obtenido en un individuo de referencia. Este individuo se caracteriza por poseer fundamentalmente un estado de salud definido por el propio investigador, no un estado de salud “absoluto” (1993, artículo Journal of International Federation Chemistry, IFCC)

Las Normas de selección, criterios de inclusión y exclusión deberán ser siempre respetadas, basadas en la federación de química clínica. Manera de calcularlos: Detección de outliers, se utilizan estadísticos que faciliten el encontrar el gauss inanidad, para verificarla en una población existen varios tipos de evaluaciones y se puede hacer correcciones estadísticas permitidas y recomendadas.

Según (Sandberg, 2014) “Las transformaciones matemáticas de los valores de referencia” tienen por objeto:

- Conseguir que la varianza sea uniforme en todo el intervalo de valores
- Conseguir la aditividad en análisis de varianza
- Normalizar la distribución de frecuencia
- Linealizar una distribución.

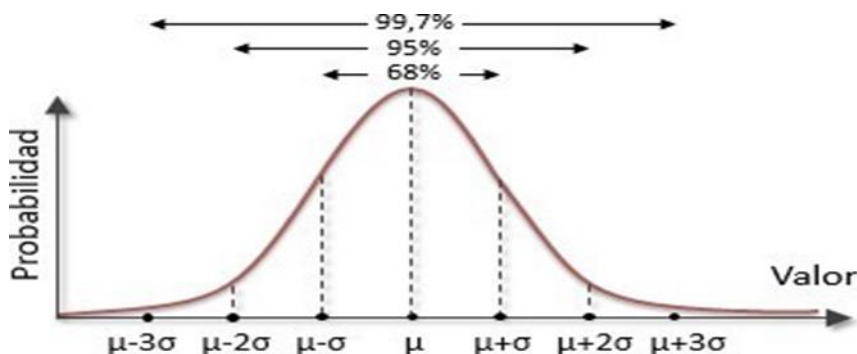
Desde el punto de vista de la producción de valores de referencia la normalización de una distribución de referencia permitirá el cálculo de intervalos de referencia por métodos paramétricos, la homogeneidad de las varianzas permitirá utilizar pruebas paramétricas en la comprobación de la hipótesis de la igualdad de varios intervalos de referencia, por ejemplo, entre sexos, la linealidad permitirá realizar estudios de regresión lineal paramétricos. El cálculo de intervalos de referencia paramétricos parece ser más preciso que los no paramétricos, aunque sólo sea porque en los paramétricos participan todos los valores numéricos de la serie estadística, condensan la información en dos parámetros suficientemente conocidos: la media y la desviación típica.

Si las distribuciones de referencia no son normales, y las transformaciones referidas resultan ineficaces para su normalización, deberá utilizarse un método no paramétrico que satisfice un buen número de requisitos sin tener en cuenta la forma de la distribución.

Cuando una distribución es gaussiana, los parámetros de la población, media y varianza, pueden ser estimados a partir de los estadísticos muestrales con un intervalo de confianza determinado. Este intervalo de referencia es en principio, el más sensible y preciso. (ver Figura 3) muestra el 68% de los valores caen dentro de la media, más menos una desviación estándar, el 95% de los datos se encontrarán dentro de la media más menos 2 desviaciones estándar, valores esperados para obtener los valores de referencia.

**Figura 3**

*Curva de Gauss*



**Nota:** Adaptado de <https://www.matemáticas10.net/2017/02/ejemplos-de-distribución-normal.html>

Determinación no paramétrica del intervalo de referencia, aunque el primer intervalo de referencia no paramétrico fue publicado en 1938, no es hasta 1950 cuando se empieza a utilizar en Bioquímica Clínica unos intervalos interfractílicos no paramétricos para clasificar a los individuos. En 1958 se publican las primeras recomendaciones formales acerca de métodos no paramétricos para obtener el intervalo de referencia, que posteriormente será recomendado por diversos autores. Aunque en teoría los intervalos así construidos son más imprecisos que los paramétricos, en la práctica no presentan grandes diferencias. Procedimiento para el cálculo de los intervalos interfractílicos:

Ordenar los valores de referencia en orden ascendente, aunque en realidad basta con ordenar unos cuantos valores por ambos extremos. En caso de que existan valores de referencia repetidos, se adjudican a números de orden sucesivos, aunque tengan el mismo valor numérico, o bien se obtendrán resultados analíticos con más decimales de los habituales para deshacer los empates (Sociedad Escandinava de Química Clínica [SEQC], 2006).

Calcular los fractiles: generalmente los percentiles 2,5 y 97,5 correspondiente a los límites de referencia, mediante las expresiones siguientes: (fractil inferior)  $0,025 + 1$  fractil superior  $0,975 + 1$ .

### **6.5 Tamaño de muestra para la determinación de los valores de referencia**

La imprecisión en la estimación de los fractiles aumenta en la medida que el tamaño de la muestra disminuye. Los  $\alpha$  fractiles y  $1-\alpha$  fractiles no son estimables al menos que  $\alpha$  sea como mínimo del orden de  $1/n$ , siendo  $n$  el tamaño de muestra (estimación paramétrica). De este modo la determinación paramétrica de los fractiles 0,025 y 0,975 requiere al menos 40 valores. Para obtener estimaciones no paramétricas fiables de los intervalos de confianza al 90 % de los fractiles tanto la (IFCC, 1986) como la (CLSI, 2008) recomiendan como mínimo un tamaño de muestra de 120, a continuación, calcular las diferencias entre medias y finalmente los percentiles 2,5 - 97,5, se calcularán medias, percentiles y  $\text{media} \pm 2 \text{ DE}$ .

## **VII. HIPÓTESIS**

Después de analizar las corrientes de cálculo y utilización de valores de referencia surge la hipótesis siguiente:

Los valores de referencia obtenidos de los jóvenes del recinto universitario Rubén Darío son similares a los presentados por la literatura de Boza 2016 y el instructivo del equipo HumaCount 30TS a excepción de la serie roja y plaquetaria.

## **VIII. DISEÑO METOLOGICO**

### **8.1 Área de Estudio**

Universidad Autónoma de Nicaragua, UNAN- Managua.

### **8.2 Unidades de análisis**

Población estudiantil sana que cursan en la universidad en el Recinto Rubén Darío de la UNAN- Managua.

### **8.3 Tipo de estudio**

Transversal analítico.

### **8.4 Metodología de Trabajo**

Todos los métodos y terminología han sido descritos y normados por el “Expert Panel de la IFCC” solamente deberá ajustarse a este estudio a las condiciones obligatorias y así poder garantizar un adecuado cálculo de los valores de interés.

### **Valor de referencia:**

El valor obtenido por la medición de una magnitud en el laboratorio en un individuo de referencia que forma parte de la muestra de referencia (SEQC, 2006).

### **8.5 Universo**

La Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-Managua) cuenta con diez Facultades de las cuales se seleccionaron cinco que estén ubicadas en la Ciudad de Managua (Recinto Rubén Darío). Siendo el universo 20,000 alumnos activos de ambos sexos.

### **8.6 Muestra**

La muestra de referencia es un subconjunto de la población de referencia según (Solberg 1995), Molina et al. (2013). Se propuso una muestra de participantes voluntarios abierta a la que acudieron 901 alumnos de las 5 facultades elegidas: Medicina, Ingeniería, Ciencias y Educación, POLISAL y Humanidades y se estratificó por sexo. Algo importante consistió en la facilidad de tomar estudiantes del recinto universitario por encontrarse en la Ciudad de Managua y de esta manera evitar los outliers que puedan provenir de una movilización y transporte inadecuado, ya que las muestras sanguíneas son susceptibles de hemólisis, afectas al calor o a al frío. De la muestra de 901 jóvenes, se efectuó una depuración hasta llegar a 605 sujetos sanos.



**Los criterios de inclusión fueron enumerados anteriormente que consistieron en:**

### **8.7 Criterios de inclusión**

Declararse sanos, estar en voluntad de participar libremente, no ingerir medicamentos ni estar embarazada y que pertenecieran a las facultades seleccionadas.

### **8.8 Criterios de exclusión**

Condiciones patológicas, intervención médica, drogas, factores de riesgo, estados fisiológicos (embarazo y lactancia), edad, factores genéticos, fisiológicos (menstruación), hábitos personales, factores del ambiente y elementos preanalíticos.

Para determinar los valores de referencia se ejecutaron técnicas estandarizadas para el hemograma y se aplicaron normas de control de calidad internacionales, utilizando los estándares de referencia “alto”, “normal” y “bajo” a través de controles especializados proporcionados por el fabricante.

Se definieron los intervalos de tolerancia al momento de la selección de individuos de referencia. Para la selección se tomó en cuenta: Los factores críticos (biológicos, metodológicos, de variabilidad y de estandarización) y los factores preanalíticos (preparación del individuo, toma de muestra, manipulación de la muestra todo bajo las mismas condiciones, mismo equipo, mismo investigador).

### **8.9 Variables del estudio**

Variables Independientes

Sexo, edad.

#### **8.9.2 Variables Dependientes**

Resultados de las pruebas de laboratorio (valores referenciales a calcular), control sobre las variaciones analíticas estuvieron determinadas en tres etapas del estudio:

Primera etapa: Preanalíticas

Al momento de la selección se orientó a los estudiantes que cumplieron con los requisitos deseados. Acudieron al laboratorio del Departamento de Bioanálisis Clínico, desde las 7- 8 de la mañana. Se dieron diez minutos de descanso antes de tomar la muestra, se garantizó así que no

hayan ingerido alimento alguno. La posición de extracción de la muestra fue de forma sentada, vena ante cubital, el torniquete permaneció el menor tiempo posible, 1-2 minutos ya que la obtención fue con sistema al vacío, se utilizó tubos con EDTA K2 a como lo orienta la guía (CLSI, 2008).

Segunda etapa: Analíticas (de procesamiento)

La misma persona procesó todas las muestras. Se tomó un control de calidad apropiado. Se utilizó 3 controles uno alto, el normal y el bajo, los resultados estuvieron en las cifras con los valores deseados.

Tercera etapa: Post analíticas (establecimiento de los valores de referencia)

### **8.10 Ética de la información**

Se aplicó el consentimiento informado, antes de realizar la investigación cada estudiante leyó, recibió orientación acerca de los derechos y beneficios, así como los daños posibles (si los hubiere, por mínimos que estos fueran) a fin de que la participación fuera voluntaria. Se practicaron los principios de justicia, autonomía y protección a los sujetos humanos (colaboradores de esta investigación).

Antes de realizar la investigación se consultó, exploró y evaluó las condiciones de trabajo a fin de humanizar el proceso investigativo, respetando los derechos de los estudiantes participantes, se realizaron etapas antes de diseñar el consentimiento informado y darlo a conocer a los estudiantes.

Las etapas consistieron en valorar el tiempo y los horarios de los estudiantes que duraría con cada entrevista y la toma de muestras. Se procedió a explicar uno a uno a los estudiantes en qué consistía la investigación y se invitó a firmar el consentimiento en caso de estar interesado en participar, fueron claras las siguientes pautas:

Su elección a no participar no afectaría en absoluto sus calificaciones o su estatus como alumno universitario, su frecuencia y manera de utilizar los servicios universitarios, los accesos a becas, pasantías, etc.

Las respuestas vertidas durante las entrevistas no serían reveladas bajo ninguna condición y se aseguró que los entrevistadores conocieran a fondo los objetivos del estudio, los beneficios y limitaciones para aclarar cualquier aspecto a los alumnos voluntarios.

Se garantizó que el alumno estuviera en condiciones apropiadas para todo el proceso de la investigación, área climatizada, respeto a su dignidad, confidencialidad, humanización durante la encuesta, se le reservó espacios específicos para los procedimientos y al finalizar se les brindó un refrigerio porque se presentaron en ayunas.

Además, se aseguró que las muestras no serían utilizadas para otros fines ni análisis posteriores, las muestras fueron desechadas una vez acabado y validado el proceso del hemograma, los resultados fueron entregados siempre solamente por la investigadora de manera personal en privado y se garantizó que el estudiante afectado en sus parámetros fuera localizado de inmediato en caso de no llegar éste a retirar los mismos.

La protección de los estudiantes se consideró la meta más importante del estudio tomando en consideración que durante toda la extensión de la misma fueran tratados de forma sensible, afectiva y con la consideración que amerita un estudio con seres humanos. Debe enfatizarse que los alumnos respondieron con mucho entusiasmo y asertividad.

### **8.11 Análisis y procesamiento de datos**

- Se aplicaron estadísticas descriptivas y estadística inferencial.
- Se comprobó la normalidad de las curvas a través de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov para cada parámetro sanguíneo a través de SPSS.
- Se hizo comparación de medias entre las variables obtenidas por sexo (t student)
- Se realizó análisis de varianza para determinar si los promedios de una variable fueron estadísticamente iguales, así también se analizó las diferencias entre las poblaciones femeninas y masculinas.

Finalmente, se compararon los valores de referencia encontrados para la población joven evaluada versus valores de referencia utilizados a nivel centroamericano (Costa Rica) y con los valores suministrados por el equipo HumaCount.

## **IX. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS**

### **9.1 Selección.**

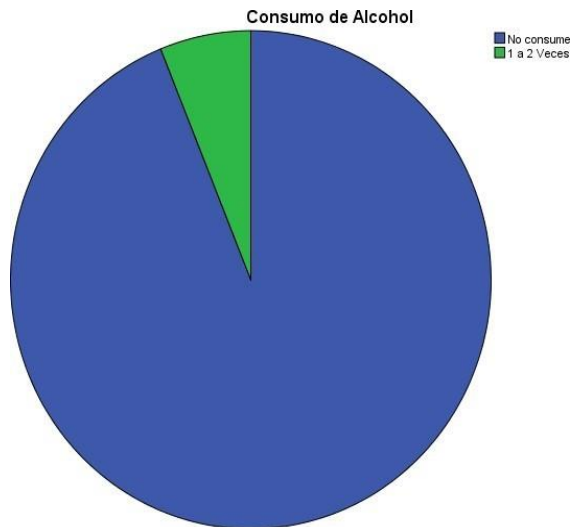
Para la realización de esta investigación se utilizaron las normas orientadas por el panel de expertos en valores de referencia, esto conllevó la aplicación de la norma EP28a3c la cual determinó los sujetos que fueron incluidos en la investigación, sobre los que se calculó los valores e intervalos.

Se cumplieron las fases de reclutamiento a voluntarios, encuesta y tamizaje sanguíneo los cuales fueron el instrumento que permitió seleccionar a los estudiantes para obtener la muestra de referencia. Se debe aclarar en este apartado que la muestra para la determinación de valores de referencia no necesita cálculos estadísticos en su definición sino más bien la elegibilidad de sujetos que cumplan la norma EP28-A3c y que puede corresponder a 120 individuos por sexo la cual fue aplicada en esta investigación obteniéndose un total de 605 personas.

Los resultados de la encuesta alimentaria, una vez validada se utilizó con un grupo de 123 estudiantes voluntarios del POLISAL de todas las carreras. Se emitieron algunas sugerencias las que permitieron hacer más comprensible la misma. Su objetivo consistió en tamizar vegetarianos, veganos, personas que realizan ayuno y los estudiantes que por razones personales no se alimentan 3 veces al día o lo hacen con desorden en la frecuencia, permitiendo excluir a aquellos que declaran no ingerir alimentos de forma regular. También reveló el consumo de alcohol (Ver Figura 4) y tabaco (Ver Figura 5) como manera de captar hábitos que permitieron excluir estudiantes con hábitos no saludables.

**Figura 4**

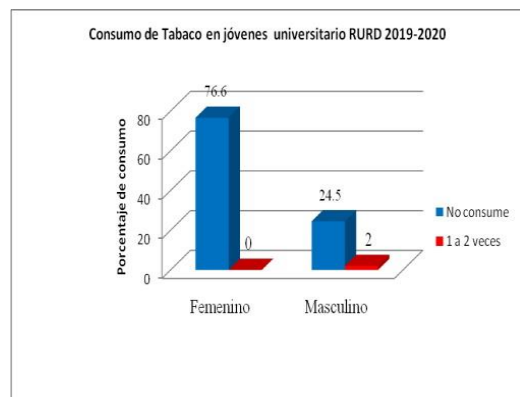
*Consumo de alcohol en estudiantes del RURD*



Fuente: Tomada de Encuesta de salud. Base de datos de la investigación.

**Figura 5**

*Criterios de exclusión y otras condiciones que afectan su salud.*



Fuente: Tomado de Encuesta de salud. Base de datos de la investigación.

El factor consumo de alcohol y tabaco (figura 5) representó un bajo porcentaje equivalente cada uno a 1.19 %. Los principales resultados fueron: de 901 (100%) estudiantes que acudieron a la invitación, cumplieron con criterios de selección 607 (67.4%), distribuidos por sexo 340 (56%) de mujeres y varones 267 (44%) donde 294 estudiantes (32.63%) no fueron seleccionados.

## **9.2 Cálculo de los valores de referencia**

Para comprender la magnitud de lo que implica contar con valores de referencia según Vallejo (2021): La comparación de los resultados obtenidos en un ensayo de laboratorio de un paciente, con los valores de referencia establecidos para el mismo, han permitido determinar la conducta terapéutica e incluso pronóstica en al menos el 80-91% de las consultas ambulatorias y casos intrahospitalarios a nivel mundial. Por tanto, son claves en el rendimiento de una prueba diagnóstica es necesario establecer las diferencias que existen en cada uno de dichos rangos en relación a los cambios fisiológicos asociados a la edad y al sexo del paciente para su adecuada interpretación.

Para iniciar los cálculos, con la muestra seleccionada se procedió a realizar estadísticas descriptivas y pruebas de normalidad. Además, se compararon las medias de los resultados, a través de la prueba de rango múltiple Duncam, para determinar la diferencia entre pares de medias.

El nivel de significación estadística utilizado fue de  $p: 0.05$ , mediante el programa Infostat versión 2018, por cada uno de los parámetros siguientes:

Para la serie Blanca:

Leucocitos Global por uL, linfocitos en %, mixtos en % (Monocitos), granulocitos en %, linfocitos, mixtos (Monocitos) y granulocitos en uL,

Para la serie Roja:

Hemoglobina en gr/dL, Hemoglobina Corpuscular Media en picogramos, concentración de Hemoglobina Corpuscular media en gr/dL, Eritrocitos en millones/uL, Volumen Corpuscular Medio en femtolitros, Anchura de distribución eritrocitaria en Desviación estándar (fL), Anchura de distribución eritrocitaria en coeficiente de variación (%), Hematocrito (%).

Para la serie plaquetaria:

Conteo global de plaquetas por uL, plaquetocrito (%), Anchura de distribución plaquetaria en fL, anchura de distribución plaquetaria en coeficiente de variación (%), Volumen plaquetario. medio en femtolitro, Recuento de plaquetas de células grandes y proporción o relación de células grandes de plaquetas.

### **9.3 Resultados uno a uno:**

#### 9.3.1 Serie Blanca:

A continuación, se detallan los resultados de los parámetros leucocitarios encontrados, en cuanto a los promedios, para la prueba Global de leucocitos en el sexo masculino fue de 7,392 leucocitos /uL y de 7660 Lc/uL en el sexo femenino, los intervalos de referencia fueron de 4,097 a 9,690 leucocitos por uL en el sexo masculino y de 4,550 a 9,980 leucocitos por uL en el sexo femenino.

Para los granulocitos, los valores absolutos fueron en el sexo masculino 4.29 neutrófilos/uL y 4.58 en el sexo femenino, los intervalos fueron 2.35 neu/uL a 6.15 neu/uL y de 2.69 a 6.25 neu/uL. En relación a los promedios de linfocitos/uL fueron 2.58 en el sexo masculino y femenino 2.59 linfocitos/uL, los intervalos fueron 1.45 a 3.84 neu/uL en el sexo masculino y de 1.54 a 3.81 linf/uL en el femenino.

Para el parámetro mixtos el valor promedio absoluto fue de 0.53 en el sexo masculino y de 0.51 en el femenino, con un intervalo de referencia de 0.31 a 0.78 células mixtas /uL en el masculino y de 0.3 a 0.8 en el femenino.

#### **9.3.1.1 Los valores relativos obtenidos para leucocitos:**

Los granulocitos relativos promedios reportados fueron 55.76% en el varón y de 57.91% en la mujer, los intervalos fueron de 44.5 - 64.5 % en el sexo masculino, los intervalos femeninos fueron de 47.4 a 65.1 %.

Los linfocitos en valores relativos fueron 34.54% en el sexo masculino y de 33.58% en el sexo femenino, los intervalos fueron de 25 a 43.2% en el sexo masculino y de 24.5 a 42.4 en el sexo femenino. En cuanto a los mixtos el promedio masculino fue de 6.47 % y en el femenino de

6.14 % y los intervalos fueron de 3.1 a 9.1% en el sexo masculino y de 3 a 8.9% en el sexo femenino.

### **9.3.2 Para la serie roja:**

El parámetro de eritrocitos en millones, se reportó un valor promedio de 5.16 millones uL y en el sexo femenino fue de 4,54 millones uL, los intervalos obtenidos fueron de 4.59 a 5.5 millones/uL para el sexo masculino y de 4.0 a 4.9 millones /uL en el sexo femenino.

Los valores de hemoglobina promedio en gramos por decilitro en el sexo masculino fue de 15.42 gr y de 13.16 en el femenino. Los intervalos de referencia son de 13.5 a 17.0 en el sexo masculino y de 12.1 a 14.7 en el femenino.

Los porcentajes medios de hematocrito en el sexo masculino fueron de 47.62% y de 40.12% en el femenino, los intervalos fueron de 41.62 a 52.5 en el masculino y de 36.3 a 43.5 en el femenino.

Las constantes corpusculares en cuanto a la HCM en picogramos promedio referida para el sexo masculino fue de 28.95 y de 28.61 en el sexo femenino, los intervalos obtenidos son de 26.30 a 32.50 en el masculino y de 26.2 a 31.4 en el femenino.

CHCM mostró los valores promedios de 33.5 en el masculino y de 33.17 en el femenino, los intervalos obtenidos fueron de 31 a 36.4 en el masculino y de 31 a 36.2 en el sexo femenino. El VCM promedio obtenido en el sexo masculino fue de 90.89 fL y en el sexo femenino de 89.2, los intervalos de referencia fueron de 81.2 a 100.0 fL en el sexo masculino y de 80.4 a 98.1 en el sexo femenino.

La RDWsd promedio fue de 42.9 fL en el sexo masculino y de 41.6 en el sexo femenino, con 40.4 fL a 46.1 en el sexo masculino y de 37.4 a 48. en el sexo femenino. Para el RDW cv se observó un valor promedio de 12.56 % en el sexo masculino y de 13.47 en el sexo femenino, con un intervalo de referencia de 12 a 12.9 en el sexo masculino y de 12.1 a 14.7 en el sexo femenino.

### **9.3.3 Serie plaquetaria:**

Se encontró el siguiente comportamiento para el conteo global plaquetario: El valor promedio



fue de 268.440 plaquetas/uL en el sexo masculino y de 300.622 en el sexo femenino, con un intervalo de referencia de 158.000 a 425.000/uL en el sexo masculino y de 169.000 a 429.000 en el sexo femenino.

En cuanto al plaquetocrito (Pcto) se observó un valor promedio de 0.23 en el sexo masculino y de 0.25 en el sexo femenino, con un intervalo de referencia de 0.17 a 0.33 para ambos sexos.

La anchura de distribución plaquetaria (PDW) estuvo distribuida de la siguiente manera: En el sexo masculino la media ( $\bar{x}$ ) fue de 13.2 fL y 12.99 fL en el sexo femenino, los rangos fueron de 11.1 a 16 en el varón y de 11.1 a 15.5 fL en la mujer. La anchura de distribución plaquetaria porcentual (PDW %) se comportó así: en el sexo femenino la media ( $\bar{x}$ ) fue de 39.3 % y de 39.2 % en el sexo masculino, los rangos fueron de 37.9 a 41.7 % para ambos.

El volumen plaquetario medio (VPM) reportó en el sexo masculino una media ( $\bar{x}$ ) de 9.06 fL y de 8.93 en el sexo femenino, los rangos fueron de 7.4 - 10.9 fL en el varón y de 7.4 a 10.6 en el sexo femenino.

Los valores de plaquetas de células grandes o el rango de plaquetas grandes mayores de 12 fL (P-LCC, del inglés platelet large cell ratio uL) dieron los siguientes resultados: el promedio fue de 82.91 fL en el sexo masculino y de 86.96 fL en el sexo femenino, los rangos fueron de 55.01 - 122. fL en el sexo masculino y de 56 a 122 fL en el sexo femenino.

El promedio de plaquetas en % P\_LCR (proporción de células grandes plaquetarias, consiste en la cifra de plaquetas grandes, entre el número global de plaquetas) La relación entre el conteo de plaquetas y cálculo de plaquetas grandes presentó estas medias; en el sexo masculino la media fue de 28.09 % y de 28.57 % en el sexo femenino, los rangos fueron de 21.9 - 34.7 % en el varón, en la mujer el rango fue de 22.3 % - 34.3 % .

#### **9.4 Análisis estadísticos**

Para proseguir fue necesario realizar la prueba de Normalidad empleando Kolmogorov Smirnov, a fin de determinar si los datos de la muestra seguían una distribución normal, en ésta se evaluó la asimetría y curtosis. Se utilizó la versión complementaria estadística XLSTAT para evaluar el ajuste de las distribuciones.

Se utilizó la prueba de Levene para constatar igualdad de varianzas (análisis de homogeneidad de varianzas- homocedasticidad) y se utilizó la prueba T para dos muestras independientes (diferencias de medias de los parámetros estudiados).

Para la serie Blanca los resultados de significancia de la prueba de Kolmogorov Smirnov todas las variables estudiadas tuvieron la misma distribución a excepción de los granulocitos tanto en valores absolutos como relativos (ver Tabla 2) donde los granulocitos/uL expresaron un p value de 0.0058 y para los granulocitos en % la p resultante fue de 0.0003. esto es obvio por razones biológicas.

**Tabla 2**

*Estadístico de prueba.*

<b>Estadísticas de prueba</b>			
<b>Variable</b>	Hipótesis nula	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintótica (bilateral)
<b>Leuco</b>	La distribución de Leuco es la misma entre las categorías de sexo.	1.082	0.193
<b>Gran/ UL</b>	La distribución de Gran/UL no es la misma entre las categorías de sexo.	1.709246	0.0058

Fuente: Obtenido a través de versión complementaria estadística XLSTAT

Nota: Para la serie Roja la distribución de todas las variables fue distinta este resultado se genera por las diferencias entre sexo.

**Tabla 3**

*Estadístico de prueba de serie roja*

ESTADÍSTICO DE PRUEBA			
Variable	Hipótesis nula	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintótica (bilateral)
<b>HB/ GR</b>	La distribución de Hb/gr no es la misma entre las categorías de sexo.	9.250	0.001
<b>ERI/MILLÓN</b>	La distribución de Eri/millón no es la misma entre las categorías de sexo.	9.130596	0.0001
<b>HTO %</b>	La distribución de Ht% no es la misma entre la categoría de sexo.	8.093128	0.00E+00

**Tabla 4**

*Estadístico de prueba de serie plaquetaria*

Plaquetas/uL	La distribución de Plaquetas/uL no es la misma entre las categorías de Sexo.	3.127435	0.0001
--------------	--	----------	--------

Fuente: Obtenido a través de versión complementaria estadística XLSTAT

### 9.5 La imprecisión, Control de Calidad (QC).

La imprecisión se cuantifica mediante la desviación estándar, al calcular el coeficiente de variación, el tamaño del error al azar es expresado como 2S o 3S, lo que ayuda a conocer la magnitud del error frecuente, de acuerdo a la literatura disponible se recomienda según la sociedad escandinava de química clínica que se deben vigilar los errores analíticos y el error total. Este último está subdividido en error sistemático y error al azar. Este método es aceptado

por que los sujetos sanos caen dentro de lo esperado, además en esta investigación se validó mediante corridas aleatorias en otros 2 centros hospitalarios de Managua.

En el laboratorio del centro (POLISAL, UNAN se realizó duplicado y triplicado). Se utilizaron calibradores especiales y el ingeniero encargado del mantenimiento de la empresa realizó calibración apropiada cada vez que se hacían las convocatorias. A la vez, se aplicó un control alto, bajo y uno normal encontrándose en los valores estipulados. El material de referencia verifica la veracidad de los datos emitidos para los participantes (material de referencia).

Para el cálculo de valores de referencia se define el estado de referencia que sean individuos preferiblemente de 20-30 años que cumplan los criterios de inclusión definidos por el investigador y que se encuentran en la norma EP28-A3c. (SEQC, 2006).

Se tomaron cuidadosamente los siguientes aspectos:

Errores pre analíticos como Toma y transporte de muestras ya que se definió a horas específicas en la mañana, en ayunas, la muestra no fue transportada, sino que se realizó extracción sanguínea y su procesamiento inmediato.

Los métodos analíticos se utilizaron conforme indica la norma un solo analizador con 25 años de experiencia y empleando controles rigurosos de control de calidad obligatorios. Se obvia que las personas estuvieran enfermas (en ese momento) ya que se tomaron solo a personas que declararon sentirse sanas y en la evaluación clínica no estaban reportando datos anómalos en cuanto a su salud.

### **9.5.1 Los outliers.**

Para obtener confiabilidad de los datos se realizó análisis de outliers a través de la definición de rangos apropiados según las normas permitidas internacionales, aquellos que no cumplen el coeficiente numérico se extraían, los cuales consistieron en valores extremos altos y bajos, el comportamiento fue variable encontrándose pruebas que tuvieron algunos outliers.

**Tabla 5**

*Porcentajes de outliers por parámetros*

<b>Porcentajes de outliers por parámetros</b>			
<b>Eritrocitos</b>	<b>RDWs FI</b>	<b>RDWc %</b>	<b>Plaquetas</b>
<b>Masculino</b>	Masculino	Masculino	P-LCR
<b>18%</b>	18.3%	> a 20%	18.12%

Los mayores a 20% deben investigarse porque o no corresponden a esa población o los que existen no son apropiados y deben adoptarse estos nuevos. Fuente: Tomado de Resultados obtenidos de la investigación

En la serie blanca todos los resultados analizados coinciden con los valores de referencia del equipo HumaCount 30-TS encontrándose que el 100% caen dentro de los intervalos, además en los otros valores.

### **9.6 Diferencias significativas**

Esta etapa se realizó a través de la Prueba t para dos muestras independientes / Prueba bilateral y en los casos que fue necesario se utilizó Prueba de Mann-Whitney / Prueba bilateral. Las medias se consideraron diferentes, sí se cumple la norma de que el valor de p fuese  $< 0.05$  para el estadístico t de diferencia entre medias para 2 poblaciones (en este caso se separaron por sexo).

**Tabla 6**

*Diferencias entre serie blanca, eritrocito y plaquetas*

Serie Blanca	<p>Leucocitos: En los valores globales las mujeres presentaron valores más altos, con un valor de p 0.019 encontrándose diferencia significativa a través de la t student entre sexo.</p> <p>Las mujeres presentaron más granulocitos absolutos (uL) que los varones con un p-value de 0.0012.</p>
Eritrocitos	<p>Para la serie Roja la hemoglobina presentó diferencia estadística con un p-value de 0.04 donde los varones tuvieron resultados altos con relación a las mujeres.</p> <p>Los eritrocitos igualmente presentaron una diferencia estadístico con un p-value de 0.01 y el hematocrito mostró diferencia significativas de acuerdo al varón quien mostró resultados superiores a la de la mujer, con un p-value de 0.016.</p>
Plaquetas	<p>Para la serie plaquetaria se encontró diferencias significativas en las mujeres mayor número con un p-value de 0.0001.</p>

## **X. ANALISIS DE LOS RESULTADOS**

Para la realización de este trabajo investigativo se efectuó exploración sobre el tema, en ciudades como Managua, Granada, Chinandega, León, etc. encontrando que en ningún centro asistencial se han calculado los valores de referencia locales, cada valor que poseen procede de los equipos, otros de la literatura y por transferencia entre laboratorios.

Para poder presentar los valores que se exponen a continuación se consultó la literatura científica con relación a las variables más importantes, encontrando que deben definirse las edades de referencia. Para los valores de referencia de la SEQC (Sociedad Española de Medicina de Laboratorio) (2006) expresa que “cuando se va a comparar dos poblaciones, ejemplo entre sexos, se debe definir primero, un estado etario de referencia que epidemiológicamente corresponde a individuos de 20-30 años”. (p.22).

Es determinante realizar la selección para obtener la muestra necesaria, desde este ángulo se echará un vistazo a los resultados obtenidos durante la selección, donde la encuesta de salud y el tamizaje sanguíneo fue el instrumento que permitió seleccionar a los estudiantes universitarios para obtener la muestra.

Al analizar los resultados del estudio se aplicó las normas internacionales en la selección de sujetos para el cálculo de valores de referencia hematológicos permitiendo este procedimiento obtener una muestra de referencia que da confianza a los procesos subsiguientes.

Se calcularon los valores de referencia hematológicos de las tres líneas celulares en la muestra seleccionada, encontrándose gran homogeneidad en los datos de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito en los estudiantes, así como rangos de referencia acoplados al patrón comparativo de Boza (2016) pues no exceden los límites permitidos. Estos valores son transferibles a las unidades de salud donde acuden jóvenes de estas edades y facilita la interpretación de los resultados con más fidelidad que los actuales brindados por el equipo Human.

Los intervalos obtenidos para la serie roja contienen el verdadero parámetro, ya que fueron comparados con intervalos de referencia validados en Costa Rica, obtenido para este grupo etario un intervalo bilateral deseado (mínimo y máximo) por sexo, que no es muy amplio

como el del equipo Human ni es muy estrecho permitiendo una interpretación de las pruebas más exacta.

Lo mismo puede señalarse para los intervalos de referencia de la serie blanca, donde tanto el valor global de leucocitos y el absoluto de neutrófilos por microlitro reflejó parámetros más compatibles con los datos de los jóvenes de ambos sexos, es meritorio mencionar que hay variación en los intervalos ofrecidos por cada hospital o centro de salud, lo cual muchas veces dificulta al médico la interpretación más homogénea.

Para los valores globales de plaquetas por ser el valor más relevante de la serie se encontró una adecuada distribución, con mayor número en las mujeres con relación a los varones, debe señalarse que en las plaquetas ocurre un elemento de análisis porque los equipos al utilizar los principios de impedancia y óptica láser, los fragmentos de plaquetas, los microcitos, así como los restos de eritrocitos (esquistocitos), las partículas contaminantes y los fragmentos de leucocitos se constituyen en interferencias que alteran los resultados por lo que los analistas deben tener extremo cuidado al interpretar dichos resultados y si se cuenta con intervalos de referencia apropiados se aumenta la confianza de interpretación.

En esta investigación se constató que los valores de referencia obtenidos a través del equipo HumaCount 30 TS al compararlos con los valores propios de los estudiantes universitarios no se ajustan numéricamente pues estos últimos se alejan mucho de los valores del equipo no así con los valores de Boza (2016) y analizados con valores internacionales respecto al sexo pues Human no ofrece diferencia entre sexos. Por otro lado, la validación de los datos de Costa Rica ofrece un parámetro de confianza para la comparación entre los datos de los universitarios y los emitidos por equipos automatizados los cuales deberían ser ajustados cuando se introduce nueva tecnología al país.

En Costa Rica se realizó la verificación de la consistencia de los datos no sólo para este grupo etario sino para otros grupos tanto en pediatría como en ancianos, a su vez los datos de comparación de adultos jóvenes tomaron en cuenta las variables individuales semejantes a las empleadas en esta investigación, por otro lado, en este trabajo el rechazo de diversos datos considerados no aptos para ser parte de la muestra de referencia proporciona exactitud al muestreo y a la determinación por sí misma de los valores calculados.



Puede comprenderse entonces que los datos son más precisos en la medida que se ajustaron con intervalos validados y no aceptan los valores del equipo ya que los parámetros objetivo o blanco de esta investigación eran los intervalos en edades de 19-30 años es satisfactorio mencionar que se trataron de minimizar en la mayor posibilidad los errores de selección, de muestreo, de procesamiento analítico de la sangre y de los datos.

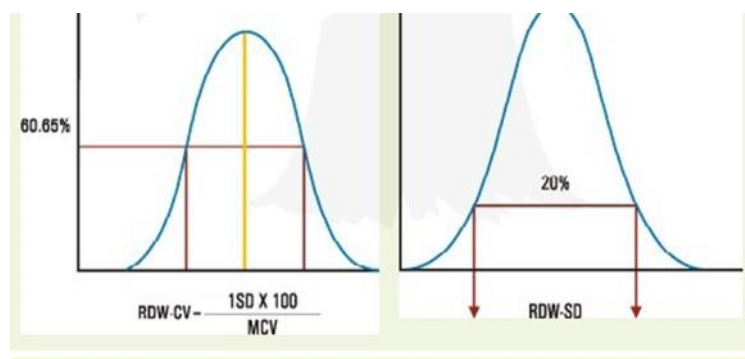
### 10.1 comparación global entre resultados de parámetros obtenidos

Es importante analizar los resultados tanto de manera separada como de forma global en aquellos casos donde su importancia marca decisiones.

Para la serie roja se pudo constatar que hay diferencia entre las pruebas investigadas por sexo, tal como lo citan los investigadores Kordys, Gallego & Collino (2014); Qiao, Yang, Yao, Wang & Jie, (2014); así como Hong, Min, Bai-shen, & Jie (2015) encontraron diferencia entre sexos para el hematocrito, hemoglobina y eritrocitos. Existe otra prueba de serie roja menos tomada en cuenta, el RDW o anchura de distribución eritrocitaria (ver Figura 6).

**Figura 6**

*RDW o anchura de distribución eritrocitaria*



Fuente: Tomado de la clínica y el laboratorio. Campuzano (2007).

En esta investigación se analizó el comportamiento de las pruebas relacionadas con el tamaño de los eritrocitos donde 319 personas mostraron valores contenidos entre los parámetros esperados, el valor promedio de RDW cv fue de 12.56 % masculino y 13,47 % femenino respectivamente, ambos se encuentran dentro de los intervalos sugeridos a nivel internacional con un rango de 12-14 % según Boza (2016).

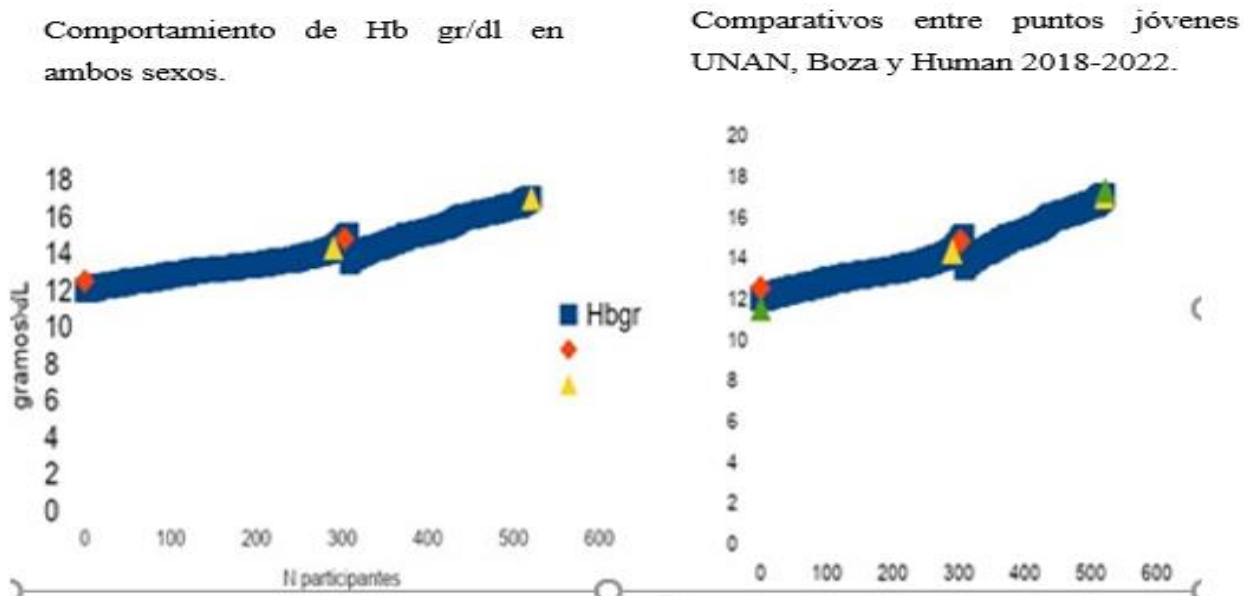
El gráfico comparativo Campuzano (2007), asegura que los estudiantes universitarios obtuvieron la desviación estándar apropiada y el VCM aceptado para poder establecer el cálculo y comparación de estos datos.

Otro dato que amerita interés es el de la hemoglobina encontrada en los participantes universitarios de ambos sexos utilizando la valoración de Boza, el punto rojo señala los valores de Boza para mujeres y el triángulo amarillo los valores masculinos.

El gráfico de la derecha (ver Figura 7) refleja un indicador verde que son los valores de Human estos están fuera de los rangos aceptados para normalidad según la investigadora ya que estos datos poseen una debilidad estadística o de cálculo que consiste en emitir valores sin distinción de sexo. Los puntos amarillo y rojo indican coincidencia y cercanía.

**Figura 7**

*Comparación entre resultados Ortega – Boza y Human 2018 – 2022.*



Fuente: Base de datos de estadística XLSTAT. Resultados de investigación.

Nótese como todos los datos nacionales y de Costa Rica se relacionan, los valores de los estudiantes universitarios se asemejan con los valores internacionales, no se cumple este enunciado para los valores del equipo Human, por lo tanto, sería de mucho provecho recomendar a la institución reguladora el cálculo de los valores de referencia en Nicaragua.

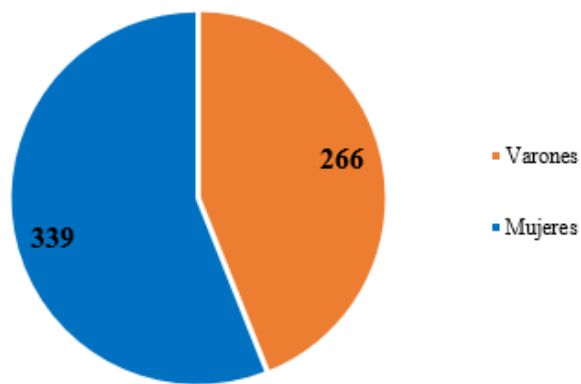
Observe que los valores de Human no son apropiados para la población estudiada ya que están por fuera, además de no observar la distinción entre género, aspecto demostrables para todos los parámetros en diferentes países e investigaciones y si se analizan de acuerdo a la literatura internacional, se establece que la hemoglobina en el ser humano oscila entre 12-15 gr y debe ser estratificado por sexo, la OMS desde 1972 establece que toda mujer con menos de 12 gr debe ser considerada anémica y el varón cuando tiene menos de 13 grs .

Nótese que de 901 (100 %) estudiantes que acudieron a la invitación, cumplieron con criterios de selección 607 (67.4 %). Para el procesamiento de los datos se encontraron 2 datos outliers nuevos lo cual cerró el muestreo en 605 datos exactos, son 266 varones y 339 mujeres.

### Figura 8

*Muestra seleccionada aplicando la norma EP28- A3c.*

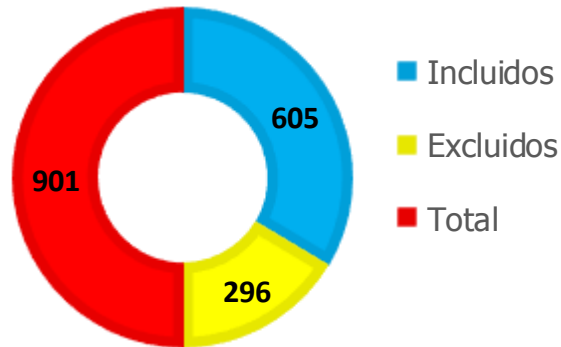
**Selección de participantes en el cálculo de valores de referencias.**



Fuente: Tomado de Base de Datos Excel, encuesta de salud.

## Figura 9

*Distribución de participantes en cálculo de valores de referencia*



Fuente: Tomado de Base de datos de Excel.

Estos estudiantes (Figura 9) en parte reflejaron tener estilos de vida y costumbres personales que les hacen no poseer características adecuadas para pertenecer al grupo de muestra de referencia.

Se considera que los factores que ellos enumeraron como de riesgo fueron que el 57.1 % consume grasas de 5-7 veces por semana, ya que la dieta natural nicaragüense es muy grasosa y al contrario solo el 14 % consume frutas y verduras, a pesar que la fruta que está en “flota“ o en su época se ofrece a bajo costo en los mercados nacionales, la comida chatarra es consumida por un 36.7 % (3-5 veces) y 12.2 (5-7 veces por semana) solamente el 51 % la consume de 1 a 2 veces por semana esto indica que el consumo frecuente es alto entre ellas se mencionan gaseosas, meneítos, dulces, sopas maruchan consumidos diariamente.

Así en los valores de hemoglobina, hematocrito, eritrocitos estuvieron fuera de rango en el 6.43 % de igual forma en su conjunto después del 1er tamizaje hubo 38 personas con alteraciones en la serie roja, 28 en la serie blanca y 95 en la serie plaquetaria, ninguno de los entrevistados mostró anomalías superiores a disminuciones de las cifras celulares, es decir no hubo signos clínicos de enfermedad adyacente. Al respecto quedaron 607 estudiantes capaces de

integrar el grupo seleccionado, recuérdese que dos surgieron después por resultados de análisis clínicos.

Para calcular los resultados la muestra de referencia se redujo, sin afectar la realización del cálculo ya que de acuerdo a la guía 3ra edición EP28-A3c, se requieren 120 personas saludables al momento de la toma de muestra para que puedan formar parte del grupo de referencia.

Con relación al cálculo de los valores de referencia se utilizó determinación de valores aberrantes encontrándose 4 pruebas que no cayeron dentro de los parámetros esperados, esto tiene 2 explicaciones, el sesgo de respuesta que pueden brindar los estudiantes en cuanto al estado de salud, nutrición y la variación posible debida a que esta población evidentemente tiene valores diferentes. Las pruebas fueron RDW cv, RDW sd, Eritrocitos y el índice Plaquetario P-LCC.

En primer lugar, debe analizarse que estas pruebas tienen 3 perfiles, pero solamente las referentes a plaquetas y eritrocitos salen numéricamente de lo permitido, los valores aberrantes como tales han sido eliminados porque estaban fuera del intervalo de tolerancia definido con todos los valores de conjunto.

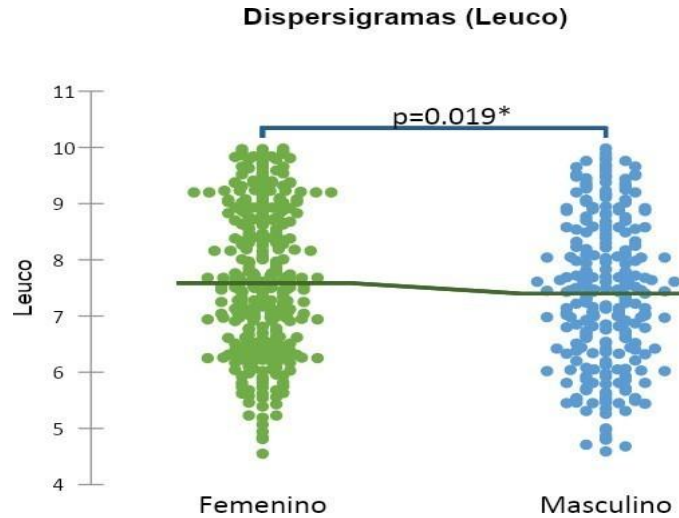
Definitivamente se constató la variación del sexo en la serie roja explicada por factores hormonales, andrógenos que incrementan la eritropoyesis, masa eritroide, alimentación culturalmente más abundante que la mujer y factores biológicos naturales de la especie humana (Bain, 2003).

Para la serie roja hay un estudio que vincula con los hallazgos diferentes para hombres y mujeres, como es la investigación realizada en 2019, por Falz R, Fikenzer S, Hopp s. Con respecto al volumen sanguíneo total VB por kg LBM (masa corporal magra) tendió a ser menor en mujeres que en hombres ( $105,3 \pm 8,4$  ml vs.  $108,7 \pm 9,0$  ml;  $p=0,0548$ ).

Se destaca el ajuste de los resultados obtenidos, a continuación, algunos datos más relevantes. Obsérvese el global de leucocitos que revela unas diferencias en este disperso grama de leucocitos donde las mujeres presentaron más valores promedio que los varones, estas tuvieron 7.660/uL y el varón 7,392 lc/uL. ver figura 10. Los datos femeninos se aprecian más concentrados.

**Figura 10**

*Dispersogramas de Leucocitos*



Fuente: Base de datos de estadística XLSTAT. Resultados de investigación.

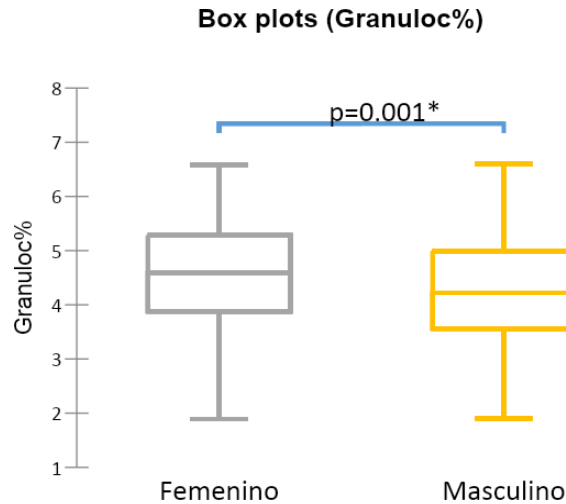
Si se hace una comparación con otros países en la investigación efectuada por Sanz-Peláez, Moreno, Tapia y Conde (2008) sus valores promedios para el global de leucocitos fueron de  $7760 \pm 3,66$  es decir desde 4400 a 11360, en este caso hay similitud entre ellos de un 89.9%, ellos no analizaron los granulocitos ni otras líneas celulares, pero si globales. Sin embargo, las cifras son similares a las obtenidas por esta investigación.

Según Bain (1996) el incremento encontrado puede ser debido a factores hormonales y/o la menstruación. Después de comparar los granulocitos por sexo se observa que la mujer tiene más leucocitos neutrófilos de tipo segmentado relacionado a procesos inflamatorios vinculados a la menstruación. Ver figura 11, poniendo énfasis en la simetría de distribución de los datos.

Este aumento está soportado por Williams (2007) al justificar que un estímulo prolongado para la proliferación de los precursores neutrófilos generaría un desencadenamiento en los factores estimuladores de colonias neutrofílicas mediante proceso inflamatorio.

## Figura 11

### Porcentaje de Granulocitos



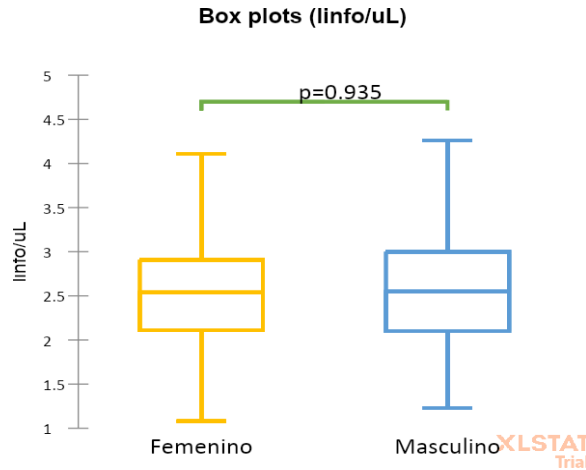
Fuente: Tomado de Base de datos de estadística XLSTAT. Resultados de investigación.

De alguna manera es explicable este comportamiento según Williams (2007) véase como los linfocitos (ver Figura 12) no tienen diferencias significativas debido a que participan en infecciones virales y no están directamente relacionados a hormonas femeninas

Los valores para la serie leucocitaria que tuvieron diferencia respecto al sexo en leucocitos globales, neutrófilos tanto relativos (%) como absolutos(uL) siendo mayor en el sexo femenino esto se debe a influencias hormonales, periodo post menstruación, procesos inflamatorios desconocidos más frecuentes en la biología femenina que en la masculina, que dentro del aparato genital femenino los niveles de estrógeno y progesterona influyen en la remodelación en la zona del epitelio de la mucosa vaginal, incrementando la presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos a ese nivel.

**Figura 12**

*Linfocitos/uL)*

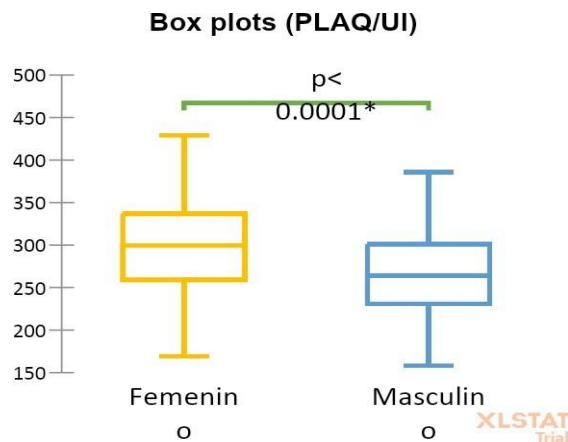


Fuente: Tomado de Base de datos de estadística XLSTAT. Resultados de investigación.

Frente a la serie plaquetaria se evidencia que el sistema plaquetario está influenciado por procesos hemostáticos vinculados a sangrados de tipo menstruación normal generando automáticamente un incremento cíclico que aumenta después de las primeras 4-6 horas de ocurrido el sangrado hasta 72 horas a posteriori.

**Figura 13**

*Plaquetas por microlitro*



Fuente: Tomado de Base de datos de estadística XLSTAT. Resultados de investigación.

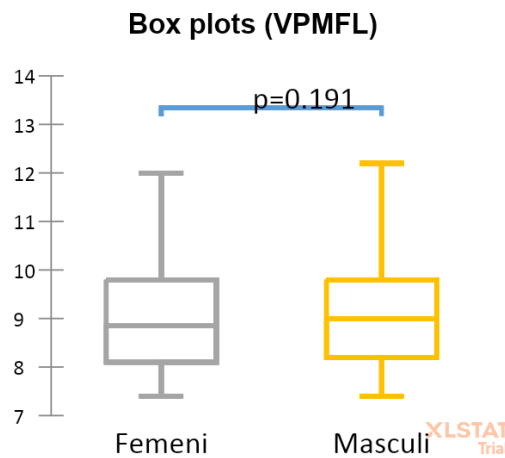


Los hallazgos plaquetarios tiene su explicación en la fisiología plaquetaria, ya que Pérez (2012) asegura que la trombopoyetina hormona reguladora de la proliferación de esta célula se encarga de activar el proceso de proliferación y salida de tales componentes celulares para contrarrestar la hemorragia sea de la causa que fuere, ya que su objetivo principal es formar un trombo en el sitio de la hemorragia sea esta o no por causas fisiológicas y siendo que esta hemorragia fisiológica ocurre por periodo relativamente corto, toda mujer comprendida en la edad reproductiva poseerá el estímulo leve de trombocitopoyesis reaccional.

Para el VPM se observa un tamaño celular relativamente similar sin denotar una diferencia marcada como en el gráfico anterior esto se justifica debido a que este parámetro no es lo suficientemente flexible de modificarse por causas hormonales, ni de estrógenos, ni trombopoyetina.

**Figura 14**

*Box Plots (VPM FL) Volumen plaquetario medio*

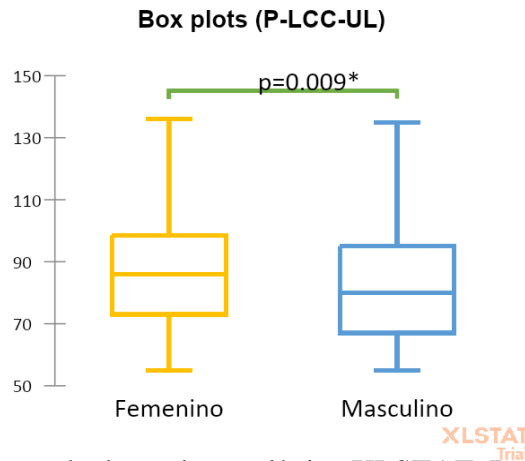


Fuente: Tomado de Base de datos de estadística XLSTAT.

Para el p-LCC o proporción de plaquetas grandes las mujeres mostraron valores más altos vinculados al número de plaquetas y al estímulo trombopoyetico mencionado por Pérez (2009).

## Figura 15

Box Plots (P-LCC-UL)



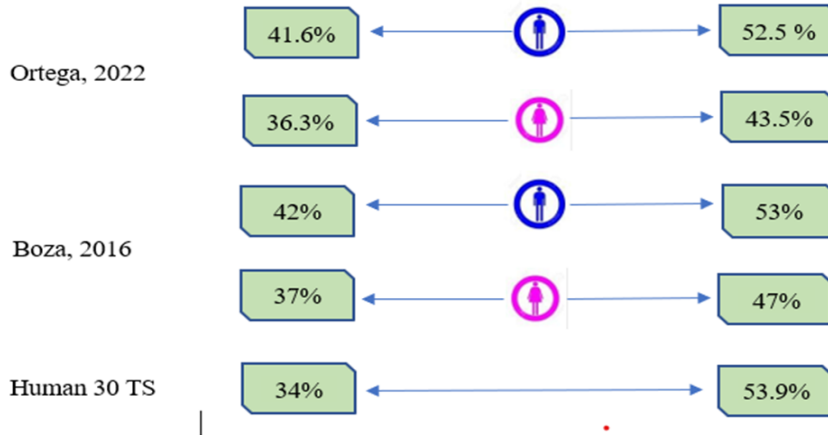
Fuente: Tomado de Base de datos de estadística XLSTAT. Resultados de investigación.

Al comparar los valores calculados en este trabajo en los estudiantes con los proporcionados por el equipo HUMAN 30Ts, se observa lo más relevante en cuanto a las tres series: serie roja, el hematocrito, eritrocitos, hemoglobina, el RDW- SD están contenidos dentro de los intervalos del equipo HUMAN que se utiliza en nuestro país. En cambio, las constantes corpusculares se salen fuera de los intervalos del equipo denotando que nuestros valores no se ajustan apropiadamente con los sugeridos, por otra parte, en la serie blanca el conteo global de leucocitos, los mixtos relativos, están fuera del intervalo sugerido no así el resto de pruebas leucocitarias.

Para la serie plaquetaria el VPM, el P\_LCC y P\_LCR se salen fuera de los intervalos propuestos por el equipo, no así el global de plaquetas, ni el plaquetocrito ni PDW tanto en Fl como en % , este análisis merece la atención debido a que se encontró que los valores del equipo HUMAN son muy amplios para la población mencionada y no se ajustan exactamente sugiriendo que debe realizarse una revisión para estos datos, así como deben ser separados los de la serie roja por sexo de manera obligatoria. Al comparará con Boza (2016) el hematocrito se observa así:

**Figura 16**

*Resultados de hematocrito de la investigación, Hematocrito en %*

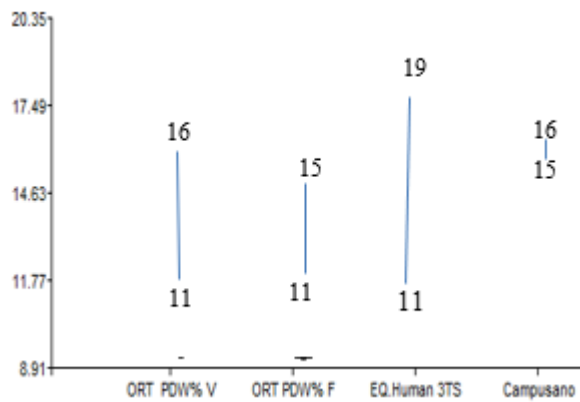


**Fuente:** Base de datos de la investigación. Autoría propia.

Por otra parte, los índices plaquetarios exponen valor diferente en cuanto a PDW% y PDWfL. Esto es el tamaño de las plaquetas como anchura de distribución plaquetaria. Al comparara con el equipo se obtuvo:

**Figura 17**

*Datos comparativos de PDW % Ortega VS literatura*



Nota: Base de datos de la investigación.

Es muy interesante comparar algunos resultados con el estudio de Qiao et col. (2014) se encontraron diferencias significativas entre estas poblaciones, las cuales se debían a condiciones atmosféricas y geográficas que inducían hipoxia, los índices plaquetarios son poco estudiados. Los hallazgos más interesantes fueron la controversia entre los valores altos y bajos de cada población. Se cita esta población debido a que son de los autores más renombrados y con mayor interés en los índices plaquetarios.

Además, de la robustez de sus estudios y la significancia estadística de sus investigaciones. En este estudio las variables tomadas en cuenta no se corresponden a la explicación de los resultados, pero se propone hipotéticamente que es debido a condiciones genéticas propias de los nicaragüenses, ya que no se cuenta con datos concluyentes.

Según Qiao et col. (2014) el PDW es un índice que refleja la heterogeneidad de las plaquetas (lo que lleva a detectar una posible anisocitosis plaquetaria). Mientras que P-LCR es la proporción de plaquetas grandes. En general, cuantas más plaquetas grandes existen en la sangre, más altos son MPV y PDW, así que los valores deberán ser estudiados y evaluados respecto a la correlación entre los diferentes índices.

Hay razones obvias para comprender la variación entre los sistemas plaquetarios que se pretende comparar, ya que la genética y la etnia son diferentes. Sin embargo, el PDW fue muy disperso aparentemente, donde de 11.1 a 16.0 y en Colombia, (Campuzano Maya, 2007) reporta valores muy estrechos determinados en población de Medellín de 15.4-16.8.

La controversia con Asia es mayor ya que en China se encontró discrepancia entre sus mismas poblaciones, desde 9.9 hasta 19.9% valores más altos que los encontrados en Nicaragua, así llama la atención que (Hong et col., 2015) aducen que los índices plaquetarios son biomarcadores clínicamente valiosos, ya que se utilizan en la actualidad como predictores para la oclusión coronaria. Vatankulu demuestra con una sensibilidad del 64% su relación de VPM alto y la oclusión. Aydogan demostró la relación entre la oclusión total coronaria cuando el PDW sale fuera de los rangos establecidos.

De esta manera, la presente investigación da pie a realizar otro estudio dirigido únicamente a los índices plaquetarios sumándole 2 biomarcadores nuevos que serían la fracción plaquetaria inmadura, fracción plaquetaria inmadura alta (H-IPF) determinados en un equipo

Sysmex XE-2100. Continuando con la comparación de los datos calculados versus Boza (2016) su comportamiento es muy aceptable.

## **10.2 Comparación entre celularidad**

Los valores que más coincidieron con Boza fueron leucocitos, hematocrito, Hemoglobina, plaquetas y con relación al ajuste entre los valores del equipo los que más coincidieron fueron los leucocitos en la mujer, linfocitos por microlitro, la hemoglobina, los valores de Nicaragua se encuentran dentro de los rangos de Boza (2016).

El comportamiento de los valores obtenidos tuvo una tendencia menor, es decir a la izquierda en las siguientes pruebas: granulocitos, hematocrito, VCM, HCM. Por otro lado, se considera que en Nicaragua en las edades de 19-30 años los valores de referencia son ligeramente inferiores a los de Costa Rica, pero aceptados, no se ajustaron con el equipo Human en un 100% ya que los que la manufactura alemana proporciona son para ambos sexos.

La relación cercana entre los valores nacionales y los de Costa Rica pueden justificarse de forma hipotética pues siendo este trabajo el primero en realizarse y careciendo de una línea de base, no es posible llegar a una conclusión definitiva se sospecha que las causas son por razones alimenticias con patrones similares, más no idénticos, composición étnica e hipotéticamente racial y genética.

La HCM y la VCM tuvieron una ligera tendencia a la izquierda en sus valores es decir un poco menores a los reportados por Boza en la mujer con 80.4 y Boza con 84 fL, así como 26 pg en la HCM de Ortega y Boza reporta 100 como valor máximo en este parámetro y hacia la derecha ligera, en los parámetros que son VCM masculino con 100fL Boza reporta 98, en la CHCM fue igual para ambos sexos

Al respecto de los valores calculados debo citar a (Fuentes, 2012) la paradoja de Rao, estadísticamente ha demostrado que existe la probabilidad de observar al menos un resultado fuera del intervalo de referencia biológico correspondiente que es  $1 - 0.95^n$ .

Por otro lado, los valores de referencia debían estar separados por sexo, debido a que en este trabajo investigativo y en todos los centros asistenciales públicos y privados se recomienda separar los valores por sexo, en la medida que unos valores sean más amplios y menos específicos para una población dada. Puesto que, los valores anchos permiten que “entren”

muchos más datos, considerados como normales que, si se hace separación o se ponen criterios de partición, lógicamente esto implica más trabajo más gastos por ensayos, control y más tiempo, sin embargo, la partición en estos casos por sexo representa una ventaja considerable.

La importancia de que la variabilidad biológica interindividual sea la menor posible, de alguna forma el procedimiento de selección contribuyó a homogeneizar la muestra de referencia. Sin embargo, los resultados que se obtuvieron son adecuados para la población nacional porque caen dentro de los parámetros estimados tanto comparados con Costa Rica como con los proveídos por el equipo siendo estos últimos más amplios.

Las poblaciones que no corresponden a la de los individuos que atiende ese laboratorio deberán calcular sus propios valores, esto lo afirma el panel de expertos de la IFCC, a través de su representante más importante (Solberg, 1995) en las recomendaciones de la guía publicada en un journal de química clínica.

Al analizar las diferencias estadísticas se reveló que el sexo femenino presentó más leucocitos, más granulocitos relativos (%), más granulocitos absolutos, mayor número de plaquetas por uL, mayor porcentaje en el plaquetocrito, que el sexo masculino. Por el contrario, el sexo masculino reportó más linfocitos relativos (%), más gramos de Hb, mayor número de eritrocitos, mayor porcentaje de hematocrito, RDW fL.

Según Wongkrajang et col. (2018) en estudio realizado en población de 18-60 años atendidos en programa de monitoreo de salud en Tailandia, al calcular sus valores de referencia se encontró diferencias significativas en cuanto al género en los siguientes parámetros: nivel de hemoglobina, hematocrito, eritrocitos, CHCM, neutrófilos, monocitos y eosinófilos en porcentajes y en neutrófilos, linfocitos y basófilos absolutos, así como en conteo de plaquetas. Asemejándose a esta investigación.

En una investigación realizada en la ciudad del Gran Mendoza Argentina, estos autores Kordys et col. (2014) hallaron que los siguientes analitos particionaron por sexo: glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, concentración de hemoglobina corpuscular media lo cual demuestra la importancia de determinar los valores de referencia por sexo ya que existes diferencias por diversos factores entre ellos hormonas, biológicos etc., lo que concuerda con este estudio

realizado de determinación de valores de referencia en estudiantes universitarios los cuales se estratificaron por sexo.

En cuanto a la hipótesis planteada se logró demostrar que los valores de los estudiantes universitarios son similares a los de Boza y a los del instructivo del equipo sin embargo se cumplió que la serie roja y plaquetaria no se ajustaron a los valores nacionales.

La presente investigación ha tenido sus limitaciones en lo que corresponde a la representatividad por regiones debido a que es un primer estudio de valores de referencia, estado de salud de los estudiantes, el no querer participar de forma voluntaria, el contexto del país fue extremadamente difícil y el costo se vio afectado por la compra de reactivos.

La validez interna tuvo la limitación de las respuestas en cuanto a las preguntas dirigidas a conocer su intimidad personal como número de parejas, uso de drogas, alcoholismo y tabaquismo que forma parte de la encuesta para la selección de individuos. Para evitar el sesgo se hizo los métodos de encuesta y tamizaje sanguíneo, este garantizo la realidad de los factores como estado de salud medible ejemplo presión arterial, el cual excluyo algunos estudiantes, peso y talla, finalmente se concluyó con el tamizaje sanguíneo.

La validez externa fue revisada en cuanto a situaciones como variables propias del núcleo del recinto universitario Rubén Darío donde estos resultados no serán extrapolables a todos los estudiantes universitarios del país.

La investigadora aclara que las conclusiones a continuación enumeradas deben ser tomadas con precaución dado el diseño del estudio.

## **XI. CONCLUSIONES**

Con base al análisis realizado se llegó a las siguientes conclusiones;

Se cumplió con la aplicación de la norma internacional en la selección de sujetos para el cálculo de valores de referencia adaptándose el modelo referido al contexto nacional permitiendo obtener una muestra de referencia específica.

Se calcularon los valores de referencia hematológicos de las tres líneas celulares en la muestra seleccionada encontrándose entre los valores internacionales del país de Costa Rica.

Los valores calculados reportaron diferencia entre géneros para leucocitos, más granulocitos relativos y absolutos, mayor número de plaquetas por uL y mayor porcentaje en el plaquetocrito, en el sexo femenino respecto al masculino. Lo contrario ocurrió para la hemoglobina, hematocrito y eritrocitos que presentaron valores más elevados los varones que las mujeres.

Al comparar los valores de referencia obtenidos a través del equipo HumaCount ST-30 con valores internacionales respecto al sexo, se demostró que estos valores HC-ST30 no se ajustan a los de los estudiantes universitarios ya que hay una desproporción entre la aproximación de los mismos además de la obligatoriedad y evidencias demostradas de realizar partición por sexo.

Se comparó los resultados obtenidos en esta investigación con los valores internacionales a nivel de Costa Rica por la especialista Sandra Boza hallando una coincidencia de 82-95% de los mismos en las 3 series celulares.



## **XII. RECOMENDACIONES**

### **Al CIES UNAN Managua**

- ❖ Continuar aplicando modelos internacionales de selección para investigaciones biológicas que requieren una exigente selección de individuos, garantizando así la fidelidad al método de cálculo.

### **Al Ministerio de Salud**

- ❖ Implementar la transferencia y verificación de valores de referencia al utilizar equipos para el conteo y medición analítica en los laboratorios del país a fin de garantizar una apropiada interpretación de los resultados para el personal médico.
- ❖ Realizar investigaciones comparativas entre los nuevos índices plaquetarios nacionales y de Costa Rica, proporcionados por los equipos automatizados los que contienen importante valoración predictiva para el médico en la evaluación y seguimiento de las personas con diferentes perfiles de morbilidad.
- ❖ Deberá hacerse un estudio futuro que explique las variables que no fueron estudiadas en esta investigación preliminar.

### **XIII.BIBLIOGRAFIA**

- Bain, B., & Gupta, R. (2003). A-Z de hematología. Blackwell Publishing Ltd.
- Boza Oreamuno, S. (2016). Fundamentos de la Hematología. Costa Rica: Editorial UCR.
- Campuzano, O (2007). Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 511-550. Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 65. Editora Médica Colombiana S.A. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2007/myl011-12b.pdf>
- Clark, K. S. (2014). Prueba de rutina en hematología. En B. Rodak, Hematología fundamentos y aplicaciones. Buenos aires: Medica panamericana.
- CLSI. (2008). Instituto de Estandarización de laboratorio clínico. CLSI. (2010). Instituto de Estandarización de laboratorio clínico.
- Dosoo, D. K., Kayan, K., Adu-Gyasi, D., Kwara, E., Ocran, J., Osei-Kwakye, K., Bilson, P. (2012). Valores de referencia hematológicos y bioquímicos para adultos sanos en el cinturón medio de Ghana. PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0036308.
- Federación Internacional de Química Clínica, Comité Internacional de Normalización en Hematología. (1987). Teoría de los valores de referencia. Parte 2. Selección de individuos para la producción de valores de referencia. J Clin Chem Clin Biochem, 25:337-342.
- Federación Internacional de Química Clínica. (1986). Valores de referencia hematológicos. IFCC.
- Figuereido, M. S. (2015). The importance of hemoglobin A2 determination . Revista Brasileira de hematología e hemoterapia, 287-9.
- Fuentes Arderiu, X. (2012). Valores de referencia biológicos, acreditación y armonización. ELSEVIER, Vol. 5. Núm. 2. pp 55-56 /DOI: 10.1016/j.labcli.2011.10.003.

- Gamal, A. H. (2013). CLINICAL HEMATOLOGY. Faculty of Medicine and Health Sciences: University of Aden/.
- Grasbeck, R., & Saris, N. E. (1969). Establishment and use of normal values. *Journal Clinical Laboratory Investigation* , 26(110). 62-63.
- Guerrero, R., Gonzales Medina, C. A., & Huachín Morales, F. D. (2019). El tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo y el puerperio. *Revista de Peru Ginecología del Obstetricia*, 65(4):503-509. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2220>.
- Hamid, G. A. (2013). Clinical hematology. Yemen: ADEN UNIVERSITY.
- Henny, J., Petitclerc, C., Fuentes-Arderiu, X., Petersen, P. H., Queraltó, J. M., Schiele, F., & Siest, G. (2000). Need for revisiting the concept of reference values. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 38(7), 589–595. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.085>
- Hernández., P, Mata., C, García., M, Hernández., G & Tapia, María S. (2020). Agrupación nutricional de las frutas y hortalizas en Venezuela. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 33(1), 5-13. Epub 31 de marzo de 2021. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S079807522020000100005&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S079807522020000100005&lng=es&tlng=es).
- Hong , J., Min , Z., Jie , Z., & Ming-ting , P. (2015). Investigation on reference intervals and regional differences of platelet indices in healthy Chinese Han adults. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* , 29(1):21-7. doi: 10.1002/jcla.21721. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24390860; PMCID: PMC6806673.
- Huma Count. (2010). Manual de usuario HumaCount 30TS. Diagnostic Worldwide. IFCC Federación Internacional de Quimica Clinica. (2016). IFCC. SEQC.

- Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínico. (2008). Definir, establecer y verificar intervalos de referencia en el laboratorio clínico; directriz propuesta. Tercera edición CLSI documento C28-P3. Wayne: \*CONSULTA NO DISPONIBLE.
- Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínico. (2010). Definir, establecer y verificar intervalos de referencia en el laboratorio clínico; directriz propuesta. CLSI.
- Joutovsky, A., Hadzy-Nesic, J., & A Nardi, M. (2004). Tiempo de retención de HPLC como herramienta de diagnóstico para variantes de hemoglobina y hemoglobinopatía: un estudio de 60000 muestras en un laboratorio de diagnóstico clínico. *Clinical Chemistry*, 1736-1747.
- Klever Sáenz, F., Narváez G, L., & Cruz, M. (2008). Valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, Vol. 55, Núm. 4, pp 207-215.
- Kordys, M. E., Gallego, F., & Collino, C. (2014). Evaluación de métodos y establecimiento de Valores de Referencia hematológicos para la población del Gran Mendoza ". *Revista de la asociación Bioquímica Argentina*, Vol.78 No2.
- Kordys, M. E., Gallego, F., & Collino, C. J. (2014). Evaluación de métodos y establecimiento de valores de referencia hematológicos para la población del Gran Mendoza. *Revista de la Asociación Bioquímica Argentina*, 78 ( 2), 34-37.
- Lichtman , M., Beutler , E., Kaushansky , K., & Kipps, T. (2007). *Williams Hematology*. 7 ta edición: McGraw-Hill Professional.
- Mckenzie, S. B. (2000). *Hematología clínica*. México, D.F: El manual Moderno.

- Mejía-Saldarriaga SS, Agudelo Rendón D, Bossio., F, Sánchez., E, Jaramillo-Pérez LM, & Acevedo-Toro P. Determinación de intervalos biológicos de referencia para adultos en el equipo hematológico BC-5000 de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia, Medellín 2017. *Iatreia*. 2019 Abr-Jun; 32(2): 92-101.DOI 10.17533/udea.iatr
- Nogueira dos Santos, T., Cavalcante Barbosa, M., dos Santos, T. E., Silva Diniz, D. D., Lemos, V. P., & Pinheiro Goncalves, R. (2011). Triagem para hemoglobinas variantes em populacao adulta no Estado do Cearà .
- Ondei, L., Zamaro, P. J., Mangonaro, P. H., Valêncio, C. R., & Bonini-Domingos, C. R. (2007). HPLC determination of hemoglobins to establish reference values with the aid of statistics and informatics. *Genetics and Molecular Research*, 453-460.
- Orrego, M. L. (2007). Valores de hematocrito y de hemoglobina en deportistas evaluados en Instituto de Deportes de Medellín (Colombia). *Acta Médica Colombiana*, VOL. 32 N° 4.
- Qiao , R., Yang , S., Yao, B., Wang , H., Zhang , J., & Shang , H. (2014). Intervalos de referencia de hemogramas completos y tendencias relacionadas con la edad y el sexo de la población Han del norte de China. *Clin Chem Lab Med*, Jul;52(7):1025-32. doi: 10.1515/cclm-2012-0486. PMID: 24497225.
- Qiao , R., Yang, S., Yao, B., Wang, H., & Jie , Z. (2014). Intervalos de referencia de hemogramas completos y tendencias relacionadas con la edad y el sexo de la población Han del norte de China. *Clin Chem Lab Med*, Jul;52(7):1025-32. doi: 10.1515/cclm-2012-0486. PMID: 24497225.
- Quintero F., R., & Castro V, E. (1978). Eritron ciculante "Valores más frecuentes del Eritrón Circulante en adultos y niños de la provincia de limón, Costa Rica. *Revista Médica de Costa Rica*, XLV (463) 85-87.

- Ramos, N. (2016). CATLAB informa. Hematología CATLAB, Butlletí No 66-Mes Gener, 1- 11.
- Rodak, B. (2004). Hematología : Fundamentos y aplicaciones clinicas . Buenos aires : 2 da Edición . Editorial panamericana.
- Rodak, B. F., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. (2014). Hematologia Fundamentos y aplicaciones clínicas. Editorial medica panamericana.
- Rodríguez Romero, W. E., Villalobos Fernández, J., Salas Abarca, P., Hong Yuan, L., & Chui, D. H. (2012). Hemoglobina Raleigh en Costa Rica detectada omo un valor falsamente elevado de hemoglobina glicosilada. Rev Biomed, 23:33-38.
- Ruiz Argüelles, G. J., & Ruiz Delgado, G. J. (2009). Fundamentos de Hematología. Edición 4ta: Editorial Médica Panamericana.
- Sachdev, R., Tiwari, A., Goel, S., Raina, V., & Sethi, M. (2014). Establecimiento de intervalos de referencia biológicos para nuevos parámetros de plaquetas (fracción de plaquetas inmaduras, fracción de plaquetas inmaduras altas, ancho de distribución de plaquetas, proporción de células grandes de plaquetas, plaquetas-X. Indial Journal of Pathology & Microbiology, Apr-Jun;57(2):231-5. doi: 10.4103/0377-4929.134676. PMID: 24943755.
- Sáenz, G. F., Guido Arroyo, N., & Valenciano, E. (1971). Valores normales de hemoglobina y hematócrito en adultos. Revista médica del Hospital Nacional de niños , pp 53-70,.
- Simón Pita, A. M., Hernández Rego, Y., Hernández Ramos, E., Marsán Suárez, V., Marrero, Y. T., Reyes Zamora, M. C., & Macías Abraham, C. (2021). Characterization of the complete blood count of Cuban older adults treated with Biomodulina T. Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia, Vol 37, No 4 / <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1475>.

- Sociedad escandinava de química clínica (SEQC). (2006). Documento rector de Comité de Valores de Referencia de la sociedad escandinava de Química Clínica Scand. Journal Clinical and Investigation.
- Solberg, H. E. (1995). The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 42, (7), pp. 710-714/ doi.org/10.1515/CCLM.2004.121.
- Soler Pont, M., & Timon, M. (2014). Que pasa cuando el HbA1c miente por defecto. Butlletí, vol 32, 3.
- Solis, E. (2004). ACTUALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA E INMUNOHEMATOLOGÍA. INSTITUTO UNIVERSITARIO ITALIANO DE ROSARIO (IUNIR) , pp: 1-8.
- Toledo, P., Sáenz, K., & Vivar, N. (2010). Valores de referencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Quito-Ecuador. <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>, pp 1-6.
- Wongkrajang , P., Chinswangwatanakul , W., Mookhamakkun , C., & Chuangsuwanich, N. (2018). Establishment of new complete blood count reference values for healthy Thai adults. The International Journal of Laboratory Hematology , Aug;40(4):478-483. doi: 10.1111/ijlh.12843. Epub 2018 Apr 28. PMID: 29704448.
- Xavier, F. A. (2011). Intervalos de referencia biológicos. NOTICONAQUIC, 54:46-51.
- Xinzhong Wu, W., Min , Z., Baishen , P., & Jie, Z. (2015). Complete blood count reference intervals for healthy Han Chinese adults. PLoS One, Doi: 10.1371/journal.pone.0119669.

## XIV.ANEXOS

### Anexo 1

**Tabla 7**

*Comparación entre valores de referencias de diversos países 2021-2022.*

Parámetros	Sexo	Consenso	China	Americanos	Malasia	África	Nicaragua
<b>RBC(*1012/L)</b>	M	4.28-5.81	4.09-5.74	4.5-5.9	4.18-6.06	4.0-6.4	4.54-5.5
<b>RBC(*1012/L)</b>	F	3.81-5.13	3.68-5.13	4.0-5.2	3.52-5.16	3.8-5.6	4.4.9
<b>HGB (g/dl)</b>	M	13.3-17.5	13.1-17.2	13.5-17.5	12.0-16.5	12.2-17.7	13.5-17
<b>HGB (g/dl)</b>	F	11.5-15.2	11.3-15.2	12.0-16.0	9.8-13.8	9.5-15.8	12.1-14.7
<b>Hct(g/l)</b>	M	40-51	38-51	41-53	37.5-49.8	35-51	41.62-52.5
<b>Hct %</b>	F	35-46	33.5-45	36-46	31.8-42.4	29.45	36.3-43.5
<b>MCV(FL)</b>	M/F	82.3-99.2	M:83.9-99.1/ F:82.6-99.1	80-100	M:78.9- 95.7/F:77.5- 94.5	68-98	81.2-100
<b>MCH(pg)</b>	M/F	27.0-33.7	M:27.8- 33.8/F:26.9- 33.3	-	M:25.4- 31.1/F:24.8- 31.2	-	80.4-98.1 26.5-32.5
<b>MCHC (M/F)</b>	M/F	31.6-35.4	M:32.0- 35.5/F:32.2- 36.2.	-	M:30.6- 34.8/F:29.4- 64.4	-	26.2-31.4 31-35
<b>Leuco(*10<sup>9</sup>/L)</b>	M/F	3.64-9.39	M:3.97- 9.15/F:3.6 9-9.16	4.5-11.0	M:3.8- 9.7/F:3.4- 10.1	3.1-9.1	31-36.2 4.90-9.69
<b>Neu(%)</b>	M/F	41.5-73.8	50-70	40-70	M:42.8-69.2/ F:43.2-70.6	25-66	4.55-9.98 44.5-64.5
<b>Lin(%)</b>	M/F	18.6-48.7	20-40	22-44	M:18.5- 47.7/F:19.2- 47.5	23-59	47.4-65.1 25-43.2 24.5-42.2
<b>Mixto (%)</b>	M/F	3.2-9.5	3-10	4-11	-	4.5-13.1	3.91-3.9
<b>Neu(*10<sup>9</sup>/L)</b>	M/F	1.80-6.30	2.0-7.0	1.8-7.7	M:1.58- 5.94/F:1.55- 6.07	1.0-5.3	2.35-6.15 2.69-6.25
<b>Lin(*10<sup>9</sup>/L)</b>	M/F	1.06-3.20	0.8-4.0	1.0-4.8	M:1.14- 3.22/F:105- 3.29	1.2-3.7	1.45-3.84 1.54-3.81
<b>Mixto (*10<sup>9</sup>/L)</b>		0.16-0.62	0.12-1.00	0-0.8	M:0.15- 0.67/F:0.1 -0.74	0.20- 0.78	0.31-0.78
<b>Plq(*10<sup>9</sup>/L)</b>	M/F	127-350	M:85- 303/F:101- 320	150-350	M:167- 376/F:158- 410	126-438	158-425 169-429



**Tabla 8***Intervalos Biológicos del hemograma por sexo 19-30 años jóvenes universitarios Recinto Rubén**Darío.*

Parámetro	Femenino		Masculino		Valor P
	Media	IVR	Media	IVR	
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7,66	4,097 - 9,69	7,39	4,55 - 9,98	0,019*
NEU# ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4,58	2,69 - 6,2	4,29	2,35 - 6,15	0,0012*
LYM# ( $10^3/\mu\text{L}$ )	2,59	1,54 - 3,8	2,58	1,45 - 3,8	0,081*
Mixtos# ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0,51	0,30 - 0,8	0,53	0,31 - 0,78	0,021
NEU (%)	57,91	47,4 - 65,1	54,5	44,5 - 64,5	0,422
LYM (%)	33,58	24,5 - 42,4	34,54	25,00 - 43,2	0,668
MON (%)	6,14	3,0 - 8,9	6,47	3,1 - 9,1	0,012*
RBC ( $10^6/\mu\text{L}$ )	4,54	4,09 - 4,87	5,16	4,59 - 5,5	0,001*
HGB (g/dL)	13,16	12,1 - 14,7	15,42	13,8 - 17,0	0,001*
HCT (%)	40,12	36,26 - 43,5	47,62	41,62 - 52,5	0,001*
MCV (fL)	89,23	80,4 - 98,1	90,89	81,1 - 100,4	0,442
MCH (pg)	28,61	26,2 - 31,4	28,95	26,3 - 32,5	0,665
MCHC (g/dL)	33,17	31,0 - 36,2	33,5	31,0 - 36,4	0,001*
RDW-CV (%)	13,47	12,1 - 14,7	12,56	12,0 - 13,0	0,119
RDW-SD (fL)	41,59	37,4 - 48,0	42,91	40,0 - 46,0	0,206
PLT ( $10^3/\mu\text{L}$ )	300,622	169,0 - 429,0	268,44	158,0 - 425,0	0,338
VMP (fL)	8,93	7,4 - 10,6	9,06	7,40 - 10,9	0,022*
PDW	13,00	11,1 - 15,5	13,2	11,1 - 16,00	0,002*
PCT (%)	0,25	0,17 - 0,33	0,23	7,4 - 10,90	0,001*
PDW CV	39,3	37,9-41	39,2	37,8-43,6	
P-LCC	86,96	56-122	82,91	55-122	
P-LCR %	28,57	22,28- 34,33	28,09	21,9 - 34,73	

Esta tabla demuestra los valores obtenidos y los p-value brindados con relación al análisis estadístico

IVR(intervalos valores de referencia )

**Tabla 9**

*Valores de referencia-Rosario. PCIA. De Santa Fe.*

	Hb g/dl	GR 10 <sup>12</sup> /l	Hto %	VCM fl	HCM pg	CHCM g/dl
Hombres y mujeres post menopáusicas	14.4 ± 1.0	4.93 ± 0.33	44.0 ± 1.8	89.2 ± 3.2	29.3 ± 2.0	32.7 ± 1.3
Mujeres en edad gestacional	12.9 ± 1.0	4.43 ± 0.27	40.0 ± 2.1	90.0 ± 3.6	28.9 ± 1.4	32.2 ± 1.5

Nota: Claves: Hb: hemoglobina, GR: glóbulos rojos, Hto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular Medio, HCM: hemoglobina Corpuscular medio, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. Datos de valores de referencia de Rosario-Provincia de Santa Fe -Argentina. Fuente: Navarini, E. (2008)

#### **DIFERENCIAS ENCONTRADAS POR PARÁMETRO**

1. Leucocitos: En los valores globales las mujeres presentaron valores más altos, con un valor de  $p < 0.019$  encontrándose diferencia significativa a través de la t student entre sexo masculino y femenino.
2. Los varones presentaron la misma proporción que las mujeres en linfocitos relativos (%) con un p- value de 0.09.
3. Las mujeres presentaron más granulocitos relativos (%) con un p-value de 0.001
4. Los linfocitos en porcentaje y los mixtos en porcentaje (relativos) no reportaron diferencias entre las medias para ambos sexos.
5. Los mixtos en valores absolutos no presentaron diferencias significativas en ambos sexos con un p value de 0.5.

6. Las mujeres presentaron más granulocitos absolutos (uL) que los varones con un p- value de 0.0012.
7. Para la serie Roja la hemoglobina presentó diferencia estadística con un p-value de 0.04 donde los varones tuvieron resultados altos con relación a las mujeres
8. Los resultados de eritrocitos presentaron una diferencia estadística con un p-value de 0.01 donde los varones obtuvieron resultados altos con relación a las mujeres.
9. El hematocrito mostró diferencias significativas de acuerdo al varón quien mostró resultados superiores a la de la mujer, con un p-value de 0.016.
10. El valor de RDW fL brindó un p-value de 0.010 mostrando una diferencia entre sexos, el varón reportó valores más altos que las mujeres.
11. Los valores de VCM mostraron un p value de 0.02 indicando diferencia entre los resultados estudiados de mujer y varón.
12. HCM mostró un p de 0.005 encontrándose diferencia entre el hombre y la mujer.
13. CHCM presentó un p value de 0.07, sin diferencias significativas en ambos sexos
14. Para la serie plaquetaria se encontró diferencias significativas de acuerdo al varón quien mostró resultados mayores fueron las mujeres con un p-value de 0.0001.
15. El plaquetocrito fue mayor en la mujer que el varón con un p-value de 0.0001.
16. Los valores correspondientes al PDW<sub>st</sub> (p: 0.219) y PDW<sub>cv</sub> (0.38), VPM(0.191), P-LCR% (0.29) no mostraron diferencias significativas entre sus medias para ambos sexos .
17. Los valores de P-LCC sí evidenciaron diferencias entre sus medias. con un p-value de 0.017.

**Tabla 10**

Serie Blanca

<b>Estadísticas de prueba</b>			
<b>Linfo %</b>	La distribución de Linfo % es la misma entre las categorías de Sexo.	0.791633	<b>0.557814</b>
<b>Mixto%</b>	La distribución de Mixto % no la misma entre las categorías de Sexo.	1.363287	<b>0.048608</b>
<b>Linfo/uL</b>	La distribución de linfo/uL es la misma entre las categorías de Sexo.	0.791633	<b>0.557814</b>
<b>Mixto/uL</b>	La distribución de mixto/uL es la misma entre las categorías de Sexo.	0.495434	<b>0.966791</b>
<b>Granuloc%</b>	<b>La distribución de Granuloc % no es la misma entre las categorías de Sexo.</b>	<b>2.097492</b>	<b>0.000302</b>

**Tabla 11. Serie Roja**

**Estadística de prueba**

<i>Variable</i>	<b>Hipótesis nula</b>	<b>Z de Kolmogorov-Smirnov</b>	<b>Sig. asintomática (bilateral)</b>
<i>Hb/gr</i>	La distribución de Hb/gr no es la misma entre las categorías de Sexo.	9.250	0.001
<i>HCMPG</i>	La distribución de HCMPG es la misma entre las categorías de Sexo.	1.348028	0.052801
<i>CHCM/%</i>	La distribución de CHCM/% no es la misma entre las categorías de Sexo.	1.602532	0.01176
<i>ERI/MILLON</i>	La distribución de ERI/MILLON no es la misma entre las categorías de Sexo.	8.093128	0.0001
<i>VCM/Fl</i>	La distribución de VCM/Fl no es la misma entre las categorías de Sexo.	2.064329	0.000398
<i>RDWs FL</i>	La distribución de RDWs FL no es la misma entre las categorías de Sexo.	3.558672	0.00E+00
<i>RDW C%</i>	La distribución de RDW C% no es la misma entre las categorías de Sexo.	5.414447	0.00E+00
<i>HT%</i>	La distribución de HT% no es la misma entre las categorías de Sexo.	9.130596	0.00E+00

**Tabla 12. Estadística de prueba**

**Estadística**

Variable	Hipótesis nula	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintótica (bilateral)
Plaquetas/uL	La distribución de PLAQ/UI no es la misma entre las categorías de Sexo.	3.127435	0.00001
PCT%	La distribución de PCT% no es la misma entre las categorías de Sexo.	2.128085	0.000233
PDWs Fl	La distribución de PDWsFl es la misma entre las categorías de Sexo.	0.768998	0.595301
Pdw CV%	La distribución de pdwC% es la misma entre las categorías de Sexo.	0.688367	0.730504
VPM Fl	La distribución de VPMFL es la misma entre las categorías de Sexo.	0.750275	0.626705
P_LCC_UI	La distribución de P_LCC_UL no es la misma entre las categorías de Sexo.	1.40244	0.039143
P-LCR %	La distribución de P-LCR es la misma entre las categorías de Sexo.	0.82996	0.496254

Nota: En recuento de plaquetas se encontró 0.00001, en la prueba de plaquetocrito el p value fue de 0.0002 y para el rango de plaquetas grandes mayores P-LCC/uL fue de 0.039 indicando que la distribución de plaquetas, datos del plaquetocrito y P-LCC.

**Figura 18.**

*3-part Diff System HumaCount 30TS*



Nota: Calibradores: utilizados para la realización de la investigación sobre valores de referencia en estudiantes universitarios. Frasco verde: Bajo. Frasco Celeste: Normal. Frasco Rojo: Alto.  
Fuente: Human Alemania, 2019.

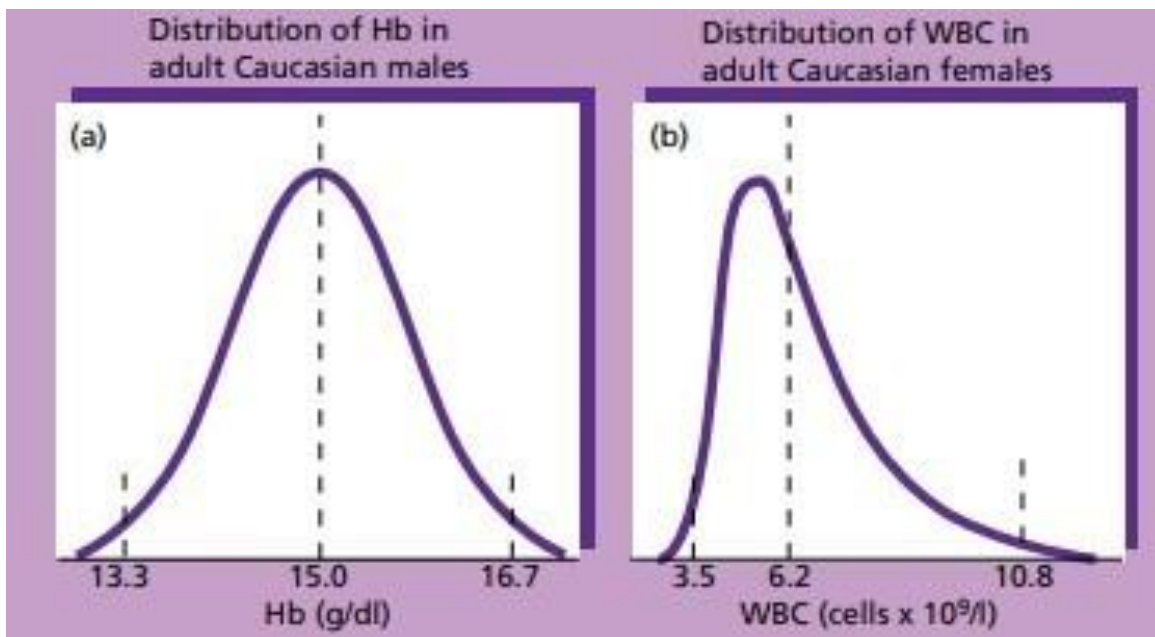
**Figura 19.**

*Tubos con EDTA para evaluación previa a estudiantes universitarios empleando método de elección Norma EP-28A3c*



**Figura 20.**

*Incertidumbre sobre interpretación de un hemograma: transferencia, verificación o cálculo de valores de referencia. Descripción entre el comportamiento de la distribución de hemoglobina en varones y tendencia de leucocitos en mujeres.*



Nota: Esta figura muestra el comportamiento y tendencia de los valores de la serie roja y blanca, a la izquierda se observan las cifras de hemoglobina en varones caucásicos donde la distribución va desde 13 grs hasta 16.7 grs, en los leucocitos para mujeres se presentan un comportamiento logarítmico normal, predominantemente de 3500- 6200 en la mayor proporción de participantes

Fuente: Bain, 2018.



**Figura 21.**

*Descripción de resultados de investigación de Bain B. para hemograma en caucásicos sanos*

	Males	Females
WBC $\times 10^9/l$	3.7–9.5	3.9–11.1
RBC $\times 10^{12}/l$	4.32–5.66	3.88–4.99
Hb (g/dl)	13.3–16.7	11.8–14.8
PCV (Hct) (l/l)	0.39–0.5	0.36–0.44
MCV (fl)		82–98
MCH (pg)		27.3–32.6
MCHC (g/dl)		31.6–34.9
RDW		9.5–15.5*
		11.6–13.9†
HDW		1.82–2.64†
Neutrophils $\times 10^9/l$	1.7–6.1	1.7–7.5
Lymphocytes $\times 10^9/l$		1.0–3.2
Monocytes $\times 10^9/l$		0.2–0.6
Eosinophils $\times 10^9/l$		0.03–0.06
Basophils $\times 10^9/l$		0.02–0.29
Large unstained cells (LUC) $\times 10^9/l$		0.09–0.29
Platelets $\times 10^9/l$	143–332	169–358

Nota: Rangos esperados como referencia en caucásicos sanos: leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, constantes corpusculares, anchura de distribución eritrocitaria, anchura de distribución de hemoglobina, conteo diferencial de leucocitos y plaquetas.

## **GLOSARIO**

**BHC:** Biometría hemática completa- hemograma Hb: Hemoglobina en gr/dL

**Eri/uL:** eritrocitos por microlitro Ht %: hematocrito en porcentaje Pq/uL: plaquetas por microlitro **Lc/uL:** leucocitos por microlitro

**Linfo/uL:** Linfocitos por microlitro

**Mid /uL:** Mixtos por microlitro (eosinófilos, monocitos, basófilos) Gra /uL. Granulocitos por microlitro

**Linfo %:** Linfocitos en porcentaje

**Mid %:** Mixtos en porcentaje (eosinófilos, monocitos, basófilos) Gran/%: Granulocitos en porcentaje

**RDSI:** red cell distribution width, por ancho de distribución de los eritrocitos en %. El coeficiente de variación del ancho de distribución de los eritrocitos (RDW- CV) corresponde al concepto universal del parámetro.

**(RDW-SD:** desviación estándar del ancho de distribución de los eritrocitos.

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standard Institute (instituto de normas clínicas y de laboratorio

**IFCC:** Federación Internacional de Química Clínica VPM: volumen medio plaquetario

**PCT:** plaquetocrito

**BC-5000:** Beckman Colulter modelo de contador celular c28-A3: Norma del CLSI sobre selección de individuos FPI: fracción de plaquetas inmaduras

**VCM:** volumen corpuscular medio en femtolitros HCM: hemoglobina corpuscular media,

**CHCM:** concentración de hemoglobina corpuscular media H-IPF: fracción alta de plaquetas inmaduras

**P-LCR** índice de células grandes plaquetarias CC: corriente continua

**HSC:** Hematopoyética Stem Cells

**VitB 12:** Vitaminas B 12

**NHANES II:** II Congreso Nacional de Salud y Encuesta de examen nutricional RF: Radiofrecuencia

**HumaCount 30 TS:** Equipo contador de células Human modelo 30TS

**NCCLS:** nombre anterior del CLSI, comité nacional de normas de laboratorios clínicos