

Universidad Nacional
Federico Villarreal

Vicerrectorado de
INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGIA MÉDICA

DETERMINACIÓN DE INTERVALOS DE REFERENCIA DE LOS
ÍNDICES ERITROCITARIOS EN DONANTES - HOSPITAL
NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2018

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN
TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE LABORATORIO
Y ANATOMIA PATOLOGICA**

AUTOR

Boza Sulca Lizbeth Winie

ASESOR

Lagos Castillo, Moraima Angelica

JURADOS

Palacios Butron, Fernando Sarco

Prado Maggia, Carlos Toribio

Lazón Mancilla, David Felix

Lima - Perú

2019

Dedicatoria

A dios, por el regalo de la vida y su inmenso amor

A mis padres y hermanas, por ser mi motor y estar conmigo en todo momento

A todos mis profesores, por todas sus enseñanzas

A mis compañeros de base por alentarme en todo momento

A mi tía Anita, por su confianza y apoyo.

Agradecimientos

Agradezco principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres y hermanas, por demostrarme su inmenso amor y apoyarme en todo momento durante este largo camino, a pesar de las dificultades que se me presentaron en el camino nunca me abandonaron. A mi mamá, por ser mi apoyo emocional y mi guía, a mi papá por todo el apoyo moral y por las oportunidades que me da día a día.

A toda mi familia por estar en todo momento conmigo.

A todos mis profesores, sin excepción alguna, por todos los conocimientos brindados, al personal administrativo y a todos los licenciados con quienes tuve la oportunidad de compartir diversas experiencias durante mi formación profesional.

A todo el equipo profesional de Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unzué por todo el apoyo en la realización de mi proyecto.

Al personal técnico, administrativo y docente del Laboratorio Central y la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

A mis compañeros y colegas de base por todos sus consejos y buenos deseos.

INDICE

Contenidos	página
Resumen (palabras clave)	2
Abstract (key words)	3
CAPITULO I. - INTRODUCCIÓN	
1.1. Descripción y formulación del problema	4
1.2. Antecedentes	5
1.3. Objetivos	7
1.3.1. Objetivo general	7
1.3.2. Objetivos específicos	8
1.4. Justificación	8
1.5. Hipótesis	8
CAPITULO II.- MARCO TEORICO	
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación	9
2.1.1. Índices eritrocitarios	9
2.1.1.1. Definición	9
2.1.2. Diagnóstico de laboratorio de la anemia	11
2.1.2.1. Definición	11
2.1.2.2. Diagnóstico de laboratorio de la anemia macrocítica	12
2.1.2.3. Diagnóstico de laboratorio de la anemia microcítica hipocrómica	13
2.1.2.4. Diagnóstico de laboratorio de la anemia normocítica	15

2.1.3. Valores de referencia	17
2.1.3.1. Definición	17
2.1.3.2. Tipos de intervalos de referencia.	18
2.1.3.3. Estimación de los límites de referencia biológicos	19
CAPITULO III.- METODO	
3.1. Tipo de investigación	21
3.2.Ámbito temporal y espacial	21
3.3. Variables	21
3.4. Población y muestra	22
3.5. Instrumentos	22
3.6. Procedimientos	23
3.7. Análisis de datos	24
CAPITULO IV.- Resultados	25
CAPITULO V.- Discusión de resultados	58
CAPITULO VI.- Conclusiones	60
CAPITULO VII.- Recomendaciones	61
REFERENCIAS	62
ANEXOS	63

Lista de figuras

Figura 1. Distribución de la muestra por género

Figura 2. Diagrama de caja y bigotes para los datos del recuento de hematíes agrupados por género

Figura 3. Diagrama de caja y bigotes para los datos de hemoglobina agrupados por género.

Figura 4. Diagrama de caja y bigotes para los datos de hematocrito agrupados por género.

Figura 5. Diagrama de caja y bigotes para los datos del volumen corpuscular medio agrupados por género.

Figura 6. Diagrama de caja y bigotes para los datos de hemoglobina corpuscular medio agrupados por género.

Figura 7. Diagrama de caja y bigotes para los datos de concentración hemoglobina corpuscular medio agrupados por género.

Figura 8. Diagrama de caja y bigotes para los datos del volumen corpuscular medio (fL)

Figura 9. Histograma de valores del volumen plaquetario medio (fL)

Figura 10. Gráficos Q-Q par los datos del volumen corpuscular medio (fL)

Figura 11. Límites de referencia para el volumen corpuscular medio en fL

Figura 12. Diagrama de caja y bigotes para los datos de la concentración de hemoglobina corpuscular medio volumen corpuscular medio expresado en g/dL

Figura 13. Histograma de los valores de la concentración de hemoglobina corpuscular medio expresado en g/dL

Figura 14. Gráficos Q-Q par los datos de la concentración de hemoglobina corpuscular media volumen corpuscular (g/dL)

Figura 15. Límites de referencia para la concentración de hemoglobina corpuscular medio en g/dL

Figura 16. Diagrama de caja y bigotes para los datos de la hemoglobina corpuscular medio expresado en pg.

Figura 17. Diagrama de caja y bigotes para los datos de la hemoglobina corpuscular medio en pg, luego de eliminados los valores extremos.

Figura 18. Histograma de los valores de la concentración de hemoglobina corpuscular medio expresado en pg.

Figura 19. Gráficos Q-Q para los datos de la de hemoglobina corpuscular media volumen corpuscular (pg)

Figura 20. Límites de referencia para la hemoglobina corpuscular medio en pg.

Lista de tablas

Tabla I. Descripción de las variables de estudio

Tabla II. Descripción de las variables de estudio por género

Tabla III. Comparación de los valores medios de las variables de estudio, cuando se agruparon por género.

Tabla IV. Valores de varianza y media de los datos de la hemoglobina corpuscular medio, después de la eliminación de valores extremos.

Tabla V. Intervalo de referencia para las tres variables del estudio.

Lista de anexos

Anexo I: Matriz de consistencia

Resumen

Los índices eritrocitarios: el volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM) son de gran importancia en el diagnóstico clínico de anemias. Generalmente, los valores de referencia corresponden a poblaciones con características diferentes de la analizada. La genética de cada grupo etario y demás factores son distintos, como queda demostrado en otros estudios, lo que conlleva a un mal diagnóstico clínico. Con el objetivo de determinar los valores de referencia de los índices eritrocitarios mencionados, se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal y diseño no experimental. Se recolectaron muestras sanguíneas de donantes que acuden al Hospital Hipólito Unanue y que previamente fueron calificados como aptos para donación y se determinaron los valores de hemoglobina en el laboratorio de la Facultad de Tecnología Médica. Se utilizaron como herramientas de ayuda estadística los programas MedCalc versión 18.11.6 e IBM SPSS Statistics versión 22. El resultado para los valores referenciales del volumen corpuscular medio: 73,4 - 91,7 fl; la hemoglobina corpuscular media de 26,4 – 30,4 pg. y para la concentración de la hemoglobina corpuscular media: 31,1 – 37, 9 gr/ dl. Concluyendo que los valores de referencia para los índices eritrocitarios hallados, difieren notablemente con los valores proporcionados por el inserto que generalmente se utiliza; por ello, cada laboratorio clínico debe establecer sus propios valores de referencia.

Palabras claves: Valor de referencia, Intervalo de referencia, Índices eritrocitarios.

Abstract

The erythrocyte indices: mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) are of great importance in the clinical diagnosis of anemia. Generally, the reference values correspond to populations with characteristics different from the one analyzed. The genetics of each age group and other factors are different, as demonstrated in other studies, which leads to a poor clinical diagnosis. In order to determine the reference values of the aforementioned erythrocyte indices, a descriptive, cross-sectional and non-experimental design study was carried out. Blood samples were collected from donors who came to the Hospital Hipólito Unanue and who were previously qualified as eligible for donation and hemoglobin values were determined in the laboratory of the Faculty of Medical Technology. The MedCalc version 18.11.6 and IBM SPSS Statistics version 22 programs were used as statistical aid tools. The result for the reference values of the mean corpuscular volume: 73.4 - 91.7 fl; the mean corpuscular hemoglobin of 26.4 - 30.4 pg. and for the concentration of the mean corpuscular hemoglobin: 31.1 - 37, 9 gr / dl. Concluding that the reference values for the erythrocyte indices found, differ markedly with the values provided by the insert that is generally used; therefore, each clinical laboratory must establish its own reference values.

Key words: Reference value, Reference interval, Erythrocyte indices.

CAPITULO I.- INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los valores normales de hemoglobina es de suma importancia para tomar decisiones en la práctica médica. Los valores de referencia en el campo de la medicina, vienen a ser el conjunto de valores que el médico utiliza para interpretar los resultados de las pruebas en un paciente. Los valores de referencia de una prueba pueden ser diferentes en distintos grupos de personas (por ejemplo, entre mujeres y hombres). También se llama intervalo de referencia, límite de referencia y límite normal. Los valores que muestran la literatura y los insertos con los cuales se realizan las distintas pruebas de laboratorio, proceden en su mayoría de una realidad distinta a la que se trabaja en cada laboratorio. Esto dificulta a los clínicos, el ofrecer a los pacientes un buen diagnóstico y tratamiento adecuado. La anemia, un déficit de hemoglobina en respuesta a la baja de producción de glóbulos rojos; afecta a la mayor parte de la población peruana, especialmente niños menores de 3 años. Los índices eritrocitarios son usados para clasificar la anemia según el tamaño de los hematíes. El volumen corpuscular medio al dar información acerca del tamaño de los hematíes es usado para clasificar las anemias en microcitas, normocíticas y macrocíticas. Por todo ello, es muy importante para cada laboratorio clínico establecer los valores de referencia para los índices eritrocitarios. Cada laboratorio clínico debe encontrarse preparado y capacitado para poder hallar sus propios valores de referencia ya que la variabilidad étnica y biológica de cada población contribuye con diversidad de estos resultados, lo cual se demostrará más adelante en este estudio. El objetivo del presente estudio es establecer los valores de referencia de los índices eritrocitarios en donantes sanos del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

1.1. Descripción y formulación del problema

Los índices eritrocitarios son el volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM) que en su mayoría de hospitales son calculados por los equipos automatizados y en otros este valor es calculado matemáticamente. La importancia de los índices eritrocitarios se basa en la ayuda clínica de la determinación del tamaño y el contenido promedio de la Hb de los eritrocitos y da detalles aproximados de la forma de los hematíes. En Perú, la prevalencia de anemia en niñas y niños entre los 0 y 36 meses de edad es de 43,6 %, según la OMS en el Perú la prevalencia de anemia supera el 32%. La importancia de un buen diagnóstico de la anemia va más allá de la desnutrición y el tema cognitivo, ya que los niños que presenten anemia no podrán captar bien lo que se les enseña y esto conllevará en un futuro, tener adultos con un coeficiente intelectual bajo y anémicos, a su vez con una infinidad de enfermedades crónicas y agudas, siendo este un problema muy serio para los hospitales y el Ministerio de Salud. Como se mencionara en el estudio, no solo ayuda al clínico en la parte diagnóstica, también nos ayudan en la clasificación de los diferentes tipos de anemia, para un mejor tratamiento. En la mayoría de los casos, los valores de referencia son tomados de estudios donde la población no corresponde con las características de la población con la que se está trabajando ya que la carga genética de cada grupo etario es distinto, lo cual conlleva a dar un mal diagnóstico por parte del clínico y por ende un mal tratamiento. El presente estudio tiene como objetivo principal determinar los valores de referencia los índices eritrocitarios (VCM, HCM, CHCM) como ayuda diagnóstica de la anemia y ser un precedente para estudios posteriores que se realicen en el Perú.

1.2. Antecedentes

Díaz P. y col (2012), en el estudio *Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana*. Con el fin de establecer los valores de referencia de la población mexicana. Se analizaron 654,047 resultados de individuos de ambos géneros. Se utilizó el método no-paramétrico de Tukey para la detección de valores extremos y se determinaron los intervalos de referencia a través del método no-paramétrico recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en su guía C28-A3. En los resultados obtenidos se observó la variabilidad de los intervalos calculados con respecto a los intervalos de referencia sugeridos por el fabricante de los siguientes parámetros. El intervalo para el volumen corpuscular medio en las mujeres fue de 83.30 – 100.0 y para los hombres de 84.40 – 100.0, el hemoglobina corpuscular media para las mujeres tuvo un resultado de 26.8 – 33.2 y para los hombres 27,1 – 33,5 y para el concentración de la hemoglobina corpuscular media en el caso de la mujeres fue de 31,0 – 34,4 y en el caso de los hombres fue de 31,6 – 34,8.

Klever F. y col (2012), en el estudio denominado *Valores de referencia hematológicos en población afroecuatoriana de Esmeraldas-Ecuador*. Este estudio epidemiológico descriptivo tuvo como objetivo determinar los valores de referencia hematológicos en población afroecuatoriana residente en la ciudad de Esmeraldas – Ecuador. Para ello se usó muestra propositiva de 294 sujetos afroecuatorianos de ambos géneros con edades entre los 18 y 45 años, residentes en la ciudad de Esmeraldas. Las muestras sanguíneas fueron procesadas en analizador Sysmex Xe-2100. Se calcularon los valores de referencia hematológicos empleando metodología “a priori” en base a las recomendaciones establecidas por el Protocolo Clinical Laboratory Standards Institute C28A-3. Se encontraron valores significativamente superiores en el conteo de leucocitos, hemoglobina y hematocrito frente a poblaciones blanco-mestizas y otras

poblaciones de afro-descendientes. Para el caso del volumen corpuscular medio se obtuvo un valor de 88,7 – 90,0, la hemoglobina corpuscular media tuvo un valor de 26,6 – 29,1 y la concentración de la hemoglobina corpuscular media un valor de 32,2 – 32,4.

Ambuludí D. (2013), en su estudio *Hematocrito, hemoglobina, índices eritrocitarios y hierro sérico como parámetros en la ayuda diagnóstica y preventiva de anemia ferropénica en los niños del barrio Pasallal-Cantón Calvas*, planteó como objetivo determinar el porcentaje de hematocrito y valores de hemoglobina e índices eritrocitarios y hierro sérico mediante la aplicación de método manual y colorimétrico, relacionando los niveles de hierro, con los parámetros hematológicos obtenidos. La presente investigación fue de tipo descriptivo e incluyó 62 niños que cumplieron con los criterios de inclusión, con los resultados obtenidos se llegó a las siguientes conclusiones: 31% de los niños/as presentaron valores de hematocrito, hemoglobina e índices eritrocitarios disminuidos, 35% presentaron valores disminuidos de hierro sérico; en este estudio se tomó como valores de referencia para niños del volumen corpuscular medio de 82-95, hemoglobina corpuscular media de 27-31 y concentración de la hemoglobina corpuscular media de 32- 36.

Illanez L. y Sánchez G. (2017), en su estudio *“Investigación de parámetros hemáticos como aporte en la determinación de valores referenciales en estudiantes de 14 a 18 años de unidades educativas del cantón riobamba”*, el cual tuvo como objetivo investigar parámetros hematológicos en estudiantes de 14 a 18 años de Unidades Educativas, en el cantón Riobamba como aporte en la determinación de valores de referencia. Se estableció un criterio estadístico de los datos obtenidos cuya población analizada fueron 161 muestras de estudiantes de la Ciudad de Riobamba con edades comprendidas entre 14 a 18 años, siendo 80 hombres y 81 mujeres. Los resultados del estudio fueron los siguientes: para la volumen corpuscular medio el rango promedio del

sexo masculino (91,91fl) es similar al sexo femenino (90,91fl).La hemoglobina corpuscular media tuvo resultado un rango promedio del género masculino (29,5pg) es similar al género femenino (29,35pg).La concentración de la hemoglobina corpuscular media tuvo el rango promedio del sexo masculino (32,01g/dl) es similar al intervalo del sexo femenino (34,98g/dl).

Castillo M. y Montenegro K. (2017) en el estudio titulado *“Verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en población adulta mestiza, en un laboratorio privado de la ciudad de Quito, 2016”* el cual tuvo como objetivo la verificación y transferencia de intervalos de referencia de la biometría hemática del propio laboratorio clínico privado de la ciudad de Quito. Este estudio es de tipo descriptivo, transversal y siguiendo las pautas del CLSI EP28- A3C. La muestra estuvo conformada por 40 individuos aparente sanos 20 hombres y 20 mujeres donantes del Banco de Sangre HCAM- Quito entre los 18 y 64 años. Se tomó una muestra sanguínea y se analizó en un laboratorio clínico privado en un contador hematológico automatizado Sysmex Xt- 2000i. Los resultados fueron los siguientes en el caso del VCM tanto para hombres y mujeres es 80 – 100 fl y para el HCM igualmente no hay variación en los resultados tanto para hombres como para mujeres , el resultado fue 29 – 33 pg.

1.3. Objetivos

1.3.1. General:

Determinar los intervalos de referencia para los índices eritrocitarios de los donantes sanos que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

1.3.2. Específicos:

- a. Determinar los intervalos de referencia para el VCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- b. Determinar los intervalos de referencia para el HCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- c. Determinar los intervalos de referencia para el CHCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

1.4. Justificación

Los valores de referencia de los índices eritrocitarios los tomamos en su mayoría de la literatura que viene dentro de los insertos de las casas comerciales que proporcionan los reactivos para los equipos automatizados que muchas veces es tomada con referencia a una población y una realidad distinta a la que se está trabajando. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es hallar los valores de referencia de la población que acude al Servicio de Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue y de esta manera dar un mejor resultado de los índices eritrocitarios. No podemos dejar de lado que con este estudio el personal de laboratorio ganará experiencia en gestión de calidad e impulsará a realizar estudios similares para la validación de los valores de referencia que se expondrá en este estudio más adelante.

1.5. Hipótesis

Estudio de tipo descriptivo, No plantea hipótesis.

CAPITULO II.- MARCO TEORICO

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1. Índices eritrocitarios

2.1.1.1. Definición

Los índices eritrocitarios son los parámetros calculados del volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de la hemoglobina corpuscular media, recientemente se ha incluido también la amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE) y la amplitud de la distribución de hemoglobina (ADH). Estos índices cumplen un rol importante en la clasificación de las anemias según el tamaño de hematíes. (Lewis, 2018)

2.1.1.2. Volumen corpuscular medio

En los sistemas automatizados, el volumen corpuscular medio se mide directamente, pero en los contadores semiautomatizados el volumen corpuscular medio se calcula dividiendo el hematocrito entre el recuento eritrocitario.

Por ejemplo, si el hematocrito es 0,45 (0,45 l de eritrocitos por litro de sangre) y el recuento eritrocitario es 5×10^{12} por litro.

Volumen de una célula = $0,45 \div 5 \times 10^{12} = 90$ femtolitros (fL) (Lewis, 2018)

2.1.1.3. Hemoglobina corpuscular media y concentración de la hemoglobina corpuscular media

La hemoglobina corpuscular media se obtiene dividiendo la hemoglobina entre el recuento eritrocitario.

Por ejemplo, si hay 150 g de hemoglobina y 5×10^{12} eritrocitos por litro, entonces:

$$\text{Hemoglobina corpuscular media} = 150 \div 5 \times 10^{12} = 3 \div 10^{11} \text{ g} = 30 \text{ picogramos (pg).}$$

(Lewis, 2018)

La concentración de la hemoglobina corpuscular media se calcula de forma tradicional a partir de la hemoglobina y del hematocrito con instrumentos que miden el hematocrito y calculan el volumen corpuscular medio, mientras que cuando el volumen corpuscular medio se mide directamente y el hematocrito se calcula, la concentración de la hemoglobina corpuscular media se obtiene del hematocrito, el volumen corpuscular medio y el recuento eritrocitario según la siguiente fórmula: (Lewis, 2018)

$$\text{CHCM (g/l)} = \frac{[\text{Hb (g/L)} \times 1000]}{[\text{VCM (fL)} \times \text{recuento eritrocitario} \times 10^{-12} /\text{L}]}$$

Por ejemplo, si la hemoglobina es 150 g/L, volumen corpuscular medio de 90 fL y el recuento eritrocitario es $5 \times 10^{-12} /\text{L}$ (Lewis, 2018)

$$\text{CHCM (g/l)} = 150 \times \frac{1000}{90 \times 5} = 333 \text{ g/L}$$

A medida que aparecieron los contadores automatizados, se observó una reducción en la concentración de la hemoglobina corpuscular media que con los métodos manuales había sido un indicador útil de la hipocromía en la deficiencia precoz de hierro, de esta manera se transformó en un indicador menos sensible del desarrollo de una deficiencia de hierro. (Lewis, 2018)

2.1.1.4. Variaciones en los volúmenes eritrocitarios: amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE)

Los equipos automatizados generan unos histogramas de distribución del volumen que permiten apreciar la presencia de más de una población de células. Estos instrumentos pueden también evaluar el porcentaje de células situadas por encima y por debajo de unos umbrales determinados del volumen corpuscular medio, la cual marca la existencia de un número aumentado de microcitos o de macrocitos. Este parámetro se obtiene por análisis de la altura del impulso y puede expresarse como la desviación estándar (en fL) o como el coeficiente de variación (CV) (%). (Lewis, 2018)

2.1.1.5. Variaciones en la hemoglobinización eritrocitaria: amplitud de la distribución de la hemoglobina (ADH)

Los equipos automatizados que determinan la concentración de hemoglobina en los eritrocitos proporcionan curvas de distribución de la concentración de hemoglobina y señalan la presencia de cantidades elevadas de células hipocromicas e hiperchromicas. Este grado de variación se cuantifica como la amplitud de la distribución de la hemoglobina y corresponde al coeficiente de variación de las mediciones de la concentración de hemoglobina en cada eritrocito. (Lewis, 2018)

2.1.2. Diagnóstico de laboratorio de la anemia

2.1.2.1. Definición

Según la Organización Mundial de la Salud, La anemia es un trastorno donde el número de eritrocitos es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo, debido a una serie de factores internos o externos del organismo. En la clínica, se utilizan dos criterios para realizar una clasificación general de las anemias: los criterios

morfológicos, según el tamaño de los eritrocitos (volumen corpuscular medio) y criterios fisiopatológicos, según la capacidad eritropoyética de la médula ósea (concentración de reticulocitos). (Lewis, 2018)

2.1.2.2. Diagnóstico de laboratorio de la anemia macrocítica

2.1.2.2.1. Frotis de sangre

Si los glóbulos rojos son macrocíticos, se debe tener en cuenta tres causas principales: anemia megaloblástica (producida por una deficiencia de vitamina 6, 12 o de ácido fólico), enfermedad del hígado, o condiciones que presentan un gran número de reticulocitos en circulación. Se puede encontrar leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados que contienen seis o más lóbulos nucleares. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

Los glóbulos rojos presentan una gran variación en tamaño y forma. Se pueden ver los cuerpos de Howell-Jolly, al igual que otras inclusiones o punteados anormales de los glóbulos rojos. La morfología de los glóbulos rojos de un paciente con enfermedad hepática es poco macrocíticos, uniformes en forma y tamaño. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.2.2. Investigación de la posibilidad de una anemia megaloblástica

El 95% de los casos de anemia megaloblástica se deben a deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12, y en países en vías de desarrollo, la deficiencia nutricional es la causa principal de estas condiciones. La deficiencia que resulta de la mala absorción causada por una flora bacteriana o parásitos anormales en el intestino y la carencia de factores intrínsecos necesarios para asegurar la absorción de la vitamina B12 son otra de las causas. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.2.3. Examen de la médula ósea

Cuando en sangre periférica se indica un diagnóstico de anemia megaloblástica, se debe confirmar mediante una aspiración de la médula ósea. El hallazgo morfológico que sirve de base al diagnóstico es la disociación entre la maduración nuclear y citoplasmática del eritroblasto. La existencia de un núcleo con nucléolos en el eritroblasto es un indicativo que la maduración nuclear se ha retrasado. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.3. Diagnóstico de laboratorio de la anemia microcítica hipocrómica

2.1.2.3.1. Extendido de sangre

Si en un frotis se encuentra que los glóbulos rojos son más pálidos o pequeños de lo normal, debe tener en cuenta las causas comunes de la anemia microcítica hipocrómica: deficiencia de hierro, talasemia y anormalidades en el metabolismo del hierro. Un paciente con anemia ferropénica puede tener un frotis normal de sangre hasta que su hematocrito cae por debajo de 34% ó 35% y la hemoglobina por debajo de 100 a 110 g/L. Si esto continua, la hipocromía y la microcitosis serán notables con un incremento de la anisocitosis, poiquilocitosis, formas alargadas y elípticas. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.3.2. Investigación de la anemia hipocrómica

El diagnóstico definitivo de la causa de la anemia hipocrómica suele requerir un examen de la médula ósea, electroforesis de la hemoglobina y otras pruebas especializadas, sobre todo la determinación de la cantidad de hierro que está presente en el suero. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.3.3. Examen de médula ósea

El examen de la médula ósea es un instrumento de diagnóstico para separar la deficiencia de hierro de las demás categorías de anemia hipocrómica. Por definición, la deficiencia de hierro significa que la médula ósea no posee reservas de hierro. Esto suele determinarse tiñendo la preparación de la médula ósea con coloración de hierro. Tanto en la talasemia como otras condiciones de empleo anormal del hierro, las reservas de hierro son mayores a las normales. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.3.4. Otras pruebas para diagnosticar la anemia microcítica hipocrómica

a. Hierro en el suero

La cantidad de hierro en el suero es normalmente de 13-32 $\mu\text{mol/l}$ (0,7-1,8 mg/L). Disminuye en el caso de anemia ferropénica y de infecciones crónicas, y aumenta en pacientes con talasemia, hemoglobinopatía o anemia sideroblástica y en pacientes con historia clínica de múltiples transfusiones. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

b. Capacidad de fijación de hierro

Esta capacidad aumenta en el caso de una anemia ferropénica y disminuye en el caso de talasemia, anemia hemolítica y anemia causada por infecciones crónicas. Los métodos para evaluarla se basan en la saturación del plasma con hierro y en la eliminación del exceso de hierro que no ha formado enlaces, por medio de absorción y después calculando la cantidad de hierro presente en el suero saturado con hierro. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

c. Electroforesis de la hemoglobina

La determinación de la hemoglobina A2 y de la hemoglobina F es una prueba útil para diferenciar la talasemia del empleo anormal de hierro, y se utilizan si el paciente presenta una anemia hipocrómica asociada con un incremento en las reservas de hierro de la médula. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4. Diagnóstico de laboratorio de la anemia normocítica

2.1.2.4.1. Estudios iniciales de laboratorio

Estos tipos de anemia se dividen en dos categorías, las que presentan un incremento y las que presentan una reducción en la producción de glóbulos rojos. El recuento de reticulocitos es la prueba básica para dividir a los pacientes en los dos grupos. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4.2. Anemia normocítica asociada con un recuento elevado de reticulocitos

a. Pérdida aguda de sangre

La pérdida aguda de sangre se puede asociar con una anemia normocítica, normocrómica y con reticulocitosis, siempre y cuando la médula posea una capacidad normal para aumentar su producción. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

b. Anemia hemolítica

La anemia hemolítica es el resultado de un incremento en la destrucción de los glóbulos rojos que no se puede compensar con el aumento en la producción de glóbulos rojos. Otros datos clínicos sobre el paciente brindan algún indicio para efectuar un diagnóstico correcto (por ejemplo, un antecedente familiar de hemoglobinopatía o

esferocitosis hereditaria, una transfusión reciente de sangre, paludismo, esplenectomía o un tumor metastásico conocido). (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4.3. Extendido de sangre

El extendido de sangre periférica se debe examinar si no hay microesferocitos. Hay dos causas principales: Anemia hemolítica inmunológica y esferocitosis hereditaria. Los microesferocitos también están presentes en ciertas hemoglobinopatías, sobre todo en la hemoglobina C y en el hiperesplenismo. Los esferocitos están densamente aglomerados con la hemoglobina y se incrementa la concentración de hemoglobina corpuscular media; el volumen corpuscular medio suele ser normal y la hemoglobina corpuscular media es normal. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4.4. Prueba de globulina antihumana (Prueba de coombs)

Esta prueba sirve para identificar la anemia hemolítica inmunológica y si existe hemolisis. Si la prueba es negativa en presencia de esferocitos, se debe realizar una evaluación familiar a fondo. Una prueba positiva puede asociarse con la hemolisis por drogas. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4.5. Las hemoglobinas anormales

La hemoglobina S y la hemoglobina C son las que tienen mayor prevalencia, y producen la enfermedad más severa en los individuos monocigóticos. Las hemoglobinas anormales producen enfermedades clínicas a causa de la anemia hemolítica y la propiedad inherente que tienen de formar cristales de hemoglobina que deforman los eritrocitos formando células falciformes en ciertas condiciones fisiológicas. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4.6. Anemia normocítica asociada con un recuento bajo de reticulocitos

Es el resultado de la reducción en la proliferación de las células eritroides, causada por diferentes condiciones que suelen ser secundarias a una enfermedad sistémica. La mayoría de estos pacientes presentan infección, enfermedad renal crónica, otras enfermedades crónicas, toxicidad con drogas o productos químicos o malnutrición. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4.7. Extendido de sangre

Los glóbulos rojos presentan variaciones de tamaño (anisocitosis) y de forma (poiquilocitosis), y a menudo células con forma de lágrima. El recuento de leucocitos puede ser normal o elevado, incluyendo blastos. La morfología de los leucocitos indica la anemia causada por infecciones agudas o crónicas. Es probable que exista una desviación ordenada a las formas juveniles, con una gran cantidad de células en cayado. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.2.4.8. Examen de médula ósea

La aspiración de la médula ósea es útil en algunas de estas enfermedades, sobre todo en las asociadas con leucemia, anemia mieloptísica, anemia aplásica, mielofibrosis o infección granulomatosa generalizada. (Sociedad Argentina de Hematología, 2017)

2.1.3. Valores de referencia

2.1.3.1. Definición

Un valor de referencia está definido como el resultado analítico obtenido en un individuo de referencia. Este individuo pertenece a la comunidad a la que sirve el laboratorio, y que se caracteriza específicamente por disfrutar de un estado de salud

definido por el investigador. Esta flexibilidad en la definición de individuo de referencia permite establecer valores de referencia utilizando grupos particulares tanto por su estado fisiológico (mujeres embarazadas, por ejemplo), patológico (insuficiencias renales en tratamiento con diálisis), historia farmacológica (mujeres tomando anticonceptivos orales), o grupo etario (edad). (CLSI, 2008).

2.1.3.2. Tipos de intervalos de referencia.

Existen varios tipos de intervalos de referencia, la cual se diferencia en sus bases teóricas, porque en que en la práctica, si se dispone de un número adecuado de datos los valores numéricos que se obtienen al aplicarlos son muy semejantes entre sí. Estos intervalos son: (CLSI, 2008).

a. Intervalo interfractílico

El término fractil indica un valor por encima o por debajo de cual existe una proporción determinada de los datos de la distribución. Este tipo de intervalo es el más utilizado. Los valores comprendidos entre dos fractiles (generalmente el 2,5 y el 97,5) que delimitan el intervalo de referencia. Estos límites se escogen de forma arbitraria y pueden ser simétricos o asimétricos. (CLSI, 2008).

b. Intervalo de tolerancia

Este intervalo es aquel en que se halla comprendida una proporción específica de los valores de referencia con un grado de confianza determinado. Este intervalo de referencia se basa en la confianza que la muestra es realmente una estimación de la población. (CLSI, 2008).

c. Intervalo de predicción

Es un intervalo definido por unos límites superior e inferior, entre los cuáles se espera que se halle comprendido un valor de referencia con un grado de confianza determinado. (CLSI, 2008).

2.1.3.3. Estimación de los límites de referencia biológicos

Los límites de referencia biológicos poblacionales son los valores extremos del intervalo de referencia que comprende habitual y convencionalmente el 95% central de todos los valores de referencia biológicos; es decir los límites de referencia biológicos poblacionales son los fractiles 0,025 y 0,975 de los valores de referencia biológicos. Estos fractiles se estiman de formas distintas dependiendo de si la distribución de los valores de referencia biológicos, o una transformación matemática de los mismos, sigue o no la ley de Laplace-Gauss: si sigue la ley se aplica un método paramétrico; si no la sigue se aplica un el método no paramétrico. (CLSI, 2008).

a. Estimación paramétrica

La estimación paramétrica de los fractiles 0,025 y 0,975 se basa en la propiedad que tiene las distribuciones de Laplace-Gauss de que el intervalo definido por $\bar{x} \pm 1,96 s$ contiene el 95% central de los valores y que, por lo tanto, $\bar{x} - 1,96 s$ y $\bar{x} + 1,96 s$ coinciden con los fractiles citados. Así, cuando la distribución de los valores de referencia biológicos, o los de una transformada matemática de los mismos, sigue la ley de Laplace-Gauss, la estimación de los límites de referencia biológicos queda reducida esencialmente al cálculo de la media y la desviación estándar de los valores de referencia biológicos, después de eliminar los valores aberrantes si los hubiera. (CLSI, 2008).

b. Estimación no paramétrica

Si los valores de referencia biológicos, o sus transformadas matemáticas, no siguen la ley de Laplace-Gauss, se debe recurrir a la estimación no paramétrica de los fractiles 0,025 y 0,975, utilizando para ello un mínimo de 120 datos. Esta estimación se realiza ordenando los valores de referencia biológicos y tomando el valor con número de orden igual a $0,025(n+1)$, correspondiente al fractil 0,025, y el valor con número de orden igual a $0,975(n+1)$, correspondiente al fractil 0,975. (CLSI, 2008).

Términos básicos

- **Valor de referencia.-** “El valor (resultado de una prueba) por la observación o medición de una cantidad particular de referencia” (CLSI-C28A3, 2008).
- **Intervalo de referencia-** “El intervalo entre, e incluyendo dos límites de referencia” (CLSI-C28A3, 2008).
- **Índices eritrocitarios:** Los índices eritrocitarios son: el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de la hemoglobina corpuscular media. Estos se calculan para determinar el tamaño y el contenido de la Hb medios de los eritrocitos. (Sans-Sabrafen, 2007)
- **VCM (volumen corpuscular medio):** Es el volumen medio de los eritrocitos, expresado en femtolitros (fL). (Sans-Sabrafen, 2007)
- **HCM (hemoglobina corpuscular media):** Es el peso de la Hb en un eritrocito, expresada en picogramos (pg). (Sans-Sabrafen, 2007)
- **CHCM (concentración de la hemoglobina corpuscular media):** Es la concentración media de la Hb en cada eritrocito. Las unidades usadas son gramos por decilitros. (Sans-Sabrafen, 2007)

CAPITULO III.- METODO

3.1. Tipo de investigación

Estudio de tipo descriptivo, de corte transversal y de diseño no experimental.

3.2.Ámbito temporal y espacial

El Área de Banco de Sangre del HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE del distrito de El Agustino en el año 2018

3.3. Variables

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	TIPO
Intervalos de referencia	El intervalo entre, e incluyendo dos límites de referencia.	Cuantitativo	cuantitativa
Volumen Corpuscular Medio	Es el volumen medio de los eritrocitos, expresado en femtolitros.	Intervalo (concentración)	cuantitativa
Hemoglobina Corpuscular Media	Es el peso de la Hb en un eritrocito, expresada en picogramos.	Intervalo (concentración)	cuantitativa
Concentración de la Hemoglobina Corpuscular Media	Es la concentración media de la Hb en cada eritrocito. Las unidades usadas son gramos por decilitro.	Intervalo (concentración)	cuantitativa

3.4. Población y muestra

Correspondió a los donantes sanos calificados como aptos que llegan al área del Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue del distrito de El Agustino en el año 2018. El tipo de muestreo fue no probabilístico con un mínimo de 120 individuos según la recomendación de la CLSI.

La muestra estuvo constituida por plasma obtenido de 200 donantes sanos del Hospital Nacional Hipólito Unanue, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, que fueron atendidos durante la segunda y la tercera semana del mes de diciembre del año 2018 en el mencionado centro de salud.

Criterios de exclusión:

- Individuos con pruebas serológicas reactivas
- Individuos con hemograma que no se encuentre dentro los rangos de referencia
- Individuos con algún síntoma o patología
- Individuos con hemoglobina mayor a 17gr/dl

3.5. Instrumentos

Las muestras se procesaron en el Laboratorio Central de la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Federico Villarreal que cuenta con el analizador hematológico automatizado Prokan PE- 6100 y los reactivos que este requiere: diluyente, reactivos para el lisado de células, reactivos para limpieza, papel contómetro térmico, tubos *Vacuteinner* con EDTA dipotásico; se realizaron tres controles hematológicos: BAJO, NORMAL y ALTO. Este equipo tiene como principio la impedancia eléctrica.

3.6. Procedimientos

Primero se entregó a cada donante que llega al área del Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue la hoja con el consentimiento informado, con el cual autorizaron la toma de muestra para la realización del estudio; para ello se solicitó el permiso correspondientes a los jefes de área del servicio del Banco de Sangre del hospital, al director del hospital, al Comité de Ética del hospital y a la coordinadora general de Servicios Académicos de la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

Esta solicitud, que contó con la justificación del estudio y con la fecha en la que se realizó el estudio, fue aprobada por el director del centro hospitalario, por el jefe de Banco de Sangre y por el Comité de Ética. Se obtuvo de esta manera el permiso con el cual se realizó la toma de muestra según se indica en el protocolo de toma de muestra del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Las pruebas fueron procesadas en el Laboratorio Central de la Facultad de Tecnología Médica. Estos datos fueron posteriormente trasladados a unas tablas elaboradas de recolección de datos, en las que se analizaron con los programas estadísticos MedCalc (versión 18.11.6) e IBM SPSS Statistics (versión 22).

A lo largo del proceso, se tomaron 200 muestras durante la segunda semana del mes de diciembre del año 2018; se consideró solo a los pacientes que fueron calificados aptos como donantes, que no presentaran ninguna alteración en su perfil hematológico y de los cuales se obtuvieron pruebas serológicas no reactivas. Como protocolo de muestreo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, a cada donante se le extraen dos tubos de sangre para la realización de la pruebas de tamizaje: un tubo de tapa amarilla para serología y un tubo de tapa lila para la confirmación de grupo sanguíneo y otras

pruebas especiales en el área de Inmunohematología. Destinado a nuestro estudio, se obtuvo un tubo de tapa lila adicional para el estudio hematológico de cada donante seleccionado. Luego se trasladaron las muestras en un *cooler* al Laboratorio Central de la Facultad de Tecnología Médica donde fueron procesadas durante la tarde.

3.7. Análisis de datos

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizaron como herramientas de apoyo estadístico los programas MedCalc (versión 18.11.6) e IBM SPSS Statistics (versión 22). Se siguieron las recomendaciones de la CLSI C28 – A3, la cual es una guía para la detección de valores de referencia. Para la obtención de la media, se realizó la prueba de U de Mann Whitney; para la detección de los valores atípicos se utilizaron los diagramas de cajas y la prueba de percentiles, la normalidad se evaluó con el test de Kolmogorov Smirnov y los graficos Q-Q PLOT. Finalmente se empleó el test de Harris y Boyd's para ver si era necesario o no la partición de las variables en estudio.

CAPITULO IV.- RESULTADOS

De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron las muestras de hemograma de 200 individuos, 141 varones y 59 mujeres (figura 1), con edades comprendidas entre 18 y 58 años que concurrieron al servicio de Hemoterapia del hospital, en calidad de donantes, que superaron el interrogatorio médico inicial y accedieron a la extracción de los 450 ml de sangre reglamentados para cada unidad del Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

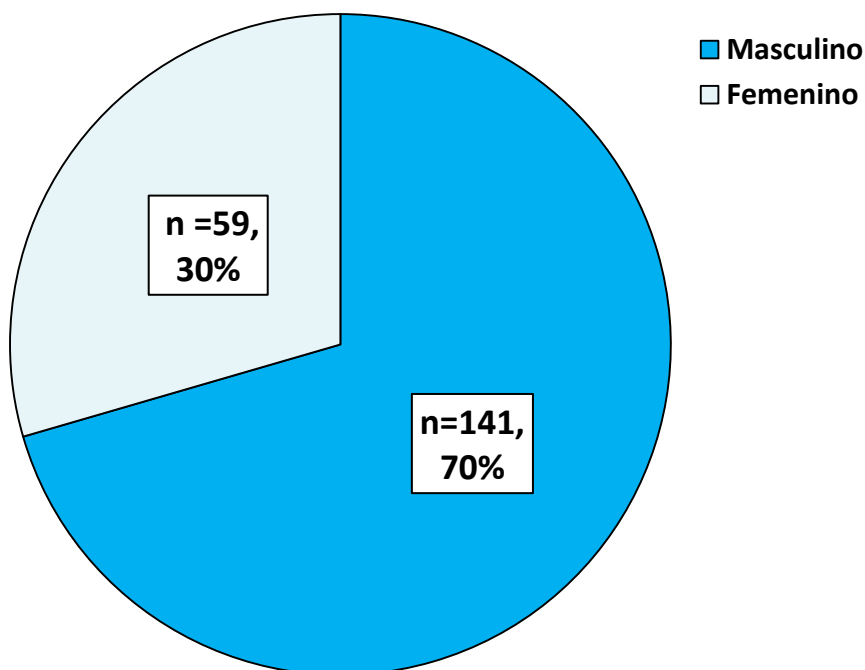


Figura 1. **Distribución de la muestra por género**

El estudio descriptivo de las variables en estudio en su totalidad se muestra en la tabla I

Tabla I. Descripción de las variables de estudio

Variables	Media \pm DS	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo	Rango
Edad (años)	33,300 \pm 10,047	32,000	18	58	40
Recuento de hematíes (10^6 /uL)	5,002 \pm 0,450	5,035	3,840	6,380	2,540
Hemoglobina (g/dL)	14,217 \pm 1,466	14,300	10,600	17,900	7,300
Hematocrito (%)	41,133 \pm 3,904	41,050	29,500	51,50	22,000
Volumen corpuscular medio (fL)	82,455 \pm 5,288	80,450	69,400	92,900	23,500
Hemoglobina corpuscular media (pg)	28,360 \pm 1,175	28,400	23,900	32,200	8,300
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	34,558 \pm 2,311	35,600	30,400	38,30	7,900

DS: desviación estándar

Tabla II. Descripción de las variables de estudio por género

Variables	Masculino (n=141)					Femenino (n=59)				
	Media ± DS	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo	Rango	Media ± DS	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo	Rango
Recuento de hematíes (10 ⁶ /uL)	5,182 ± 0,351	5,140	4,440	6,380	1,940	4,5710 ± 0,360	4,510	3,840	5,520	1,680
Hemoglobina (g/dL)	14,843 ± 1,105	14,700	12,200	17,900	5,700	12,720 ± 1,091	12,500	10,600	16,000	5,400
Volumen corpuscular medio (fL)	82,154 ± 5,225	79,900	72,400	92,900	20,500	83,173 ± 5,415	85,500	69,400	91,500	22,100
Hemoglobina corpuscular media (pg)	28,598 ± 1,112	28,600	25,200	32,200	7,000	27,790 ± 1,134	27,900	23,900	30,000	6,100
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	34,972 ± 2,23	36,100	31,300	38,30	7,000	33,568 ± 2,204	32,600	30,400	37,500	7,100

DS: desviación estándar

El estudio descriptivo de las variables cuando se estratificaron por género se detalla en la tabla II. En los siguientes gráficos se presenta los diagramas de cajas y bigotes de las variables: recuento de hematíes, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM y CHCM, agrupados por género.

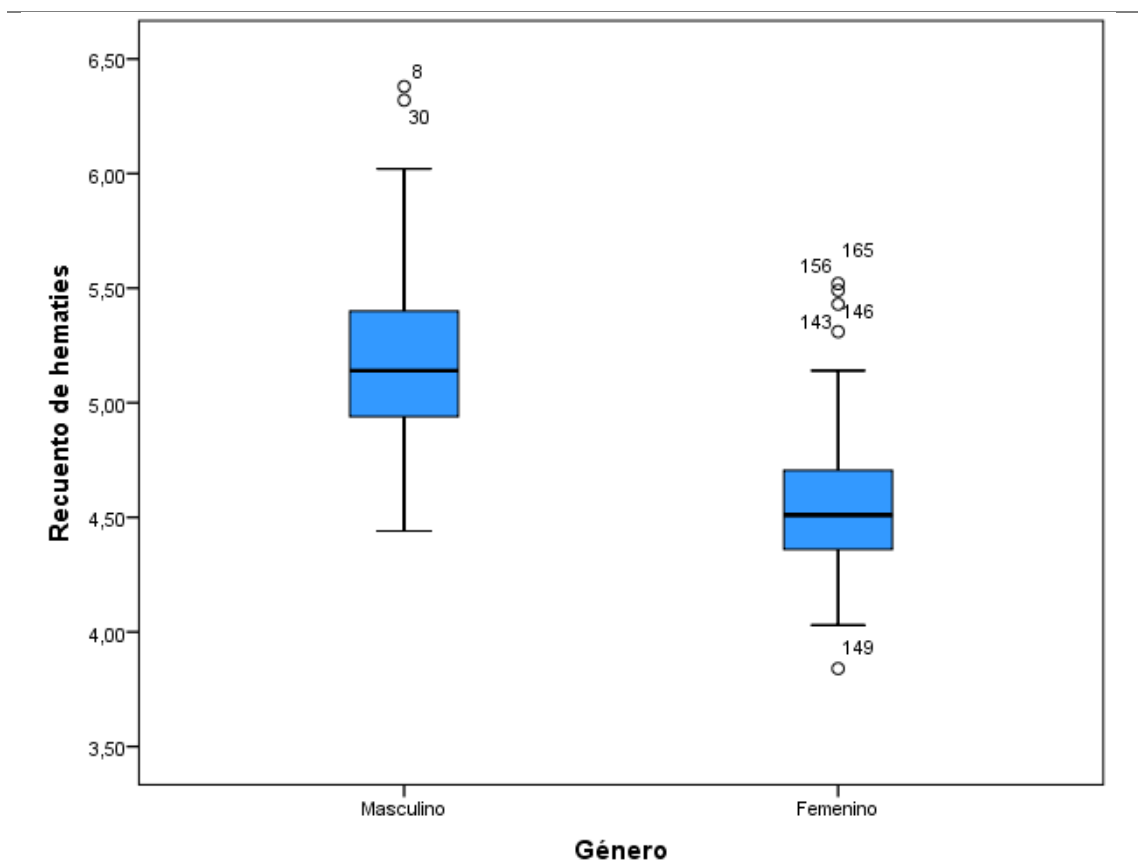


Figura 2. **Diagrama de caja y bigotes para los datos del recuento de hematíes agrupados por género**

el recuento de hematíes (RBC) esta expresado en unidades de $10^6/uL$

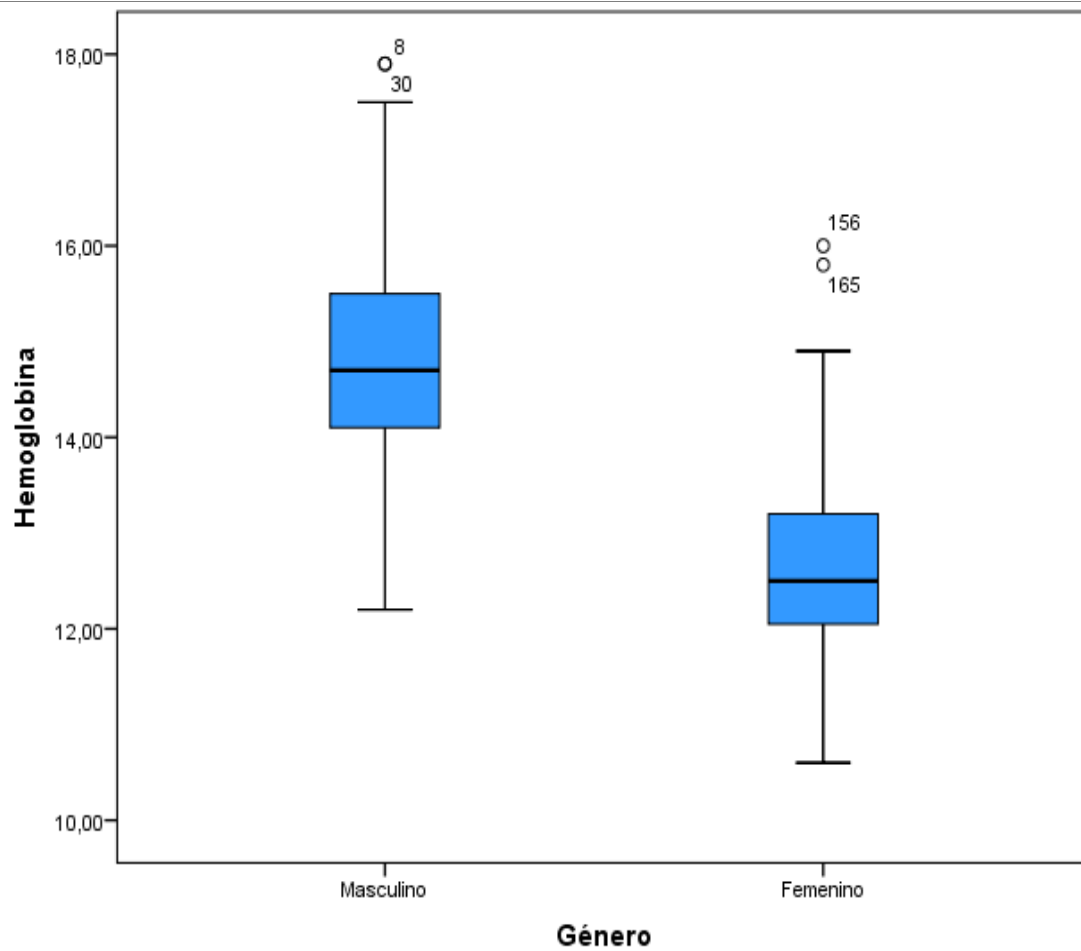


Figura 3. Diagrama de caja y bigotes para los datos de hemoglobina agrupados por género.

la hemoglobina esta expresado en unidades de gramos por decilitro (g/dL)

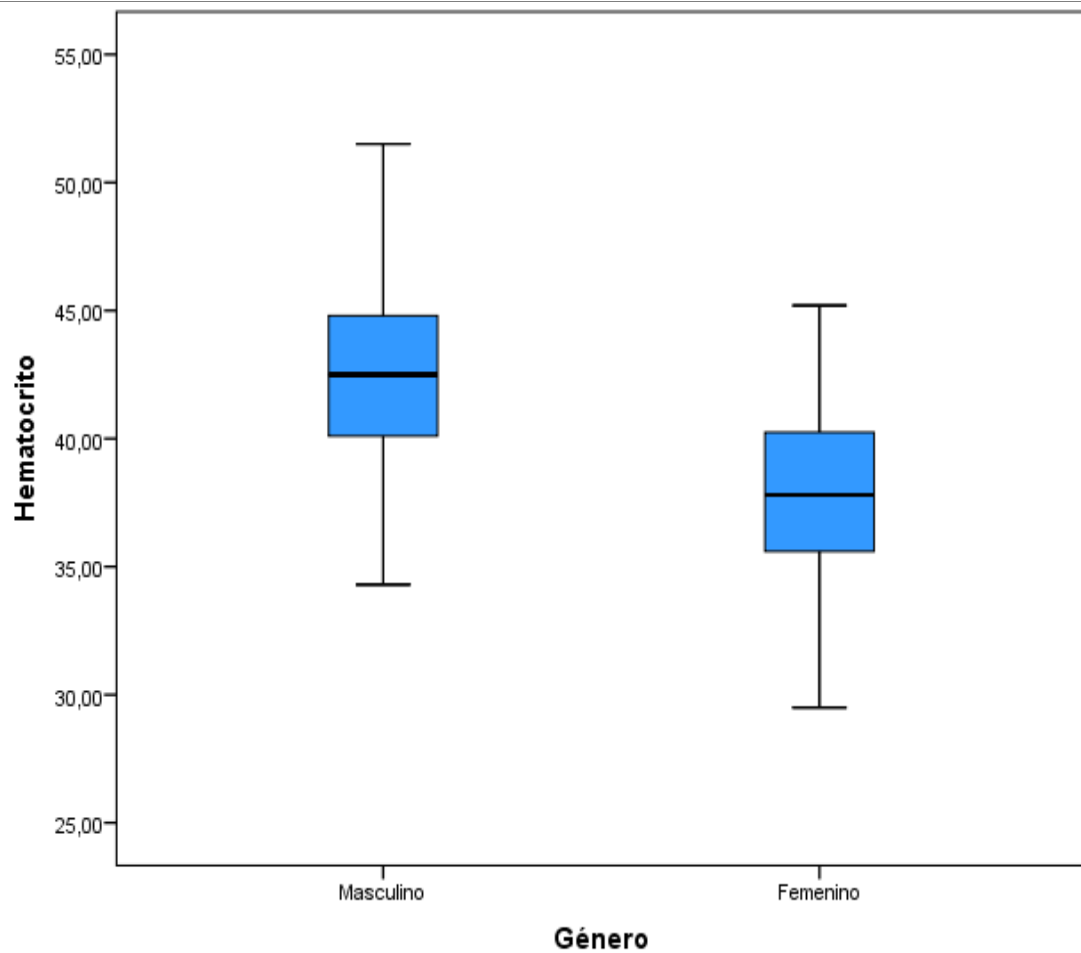


Figura 4. Diagrama de caja y bigotes para los datos de hematocrito agrupados por género.

Las unidades de hematocrito están expresadas en unidades porcentuales (%)

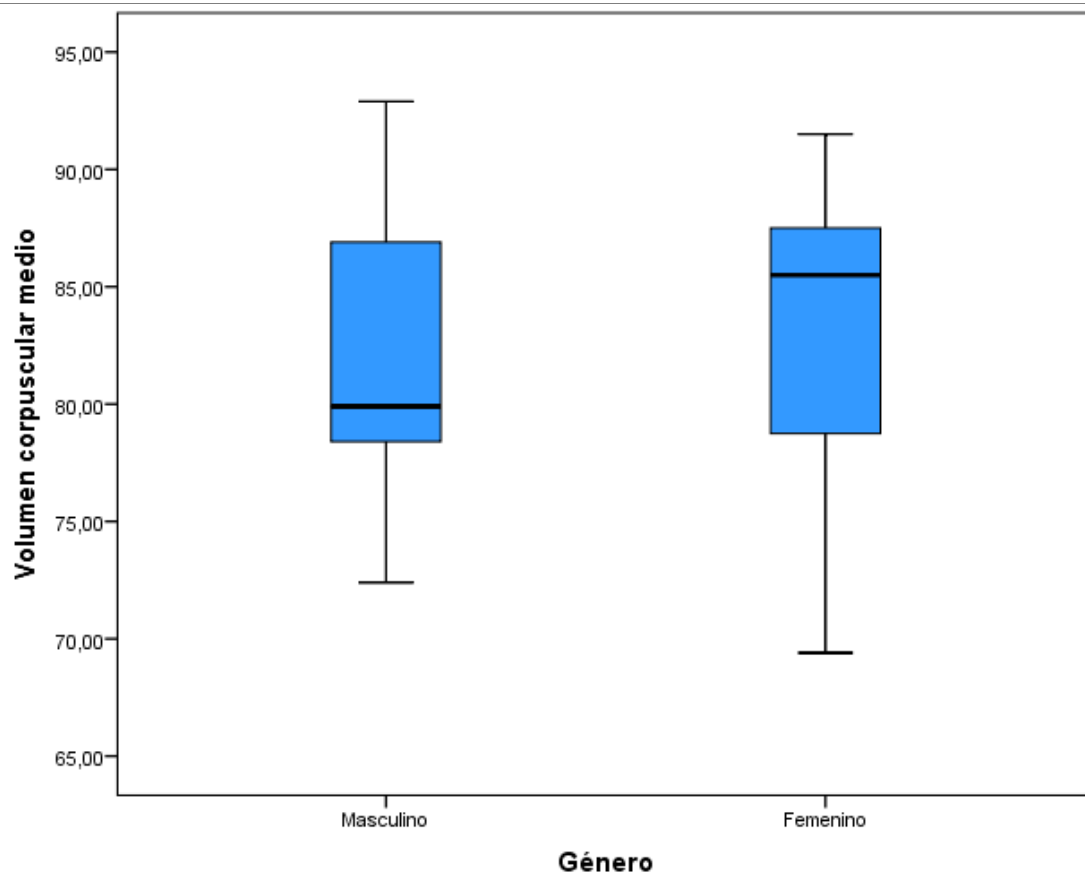


Figura 5. Diagrama de caja y bigotes para los datos del volumen corpuscular medio agrupados por género.

Los datos del volumen corpuscular medio están expresados en términos de femtolitros (fL)

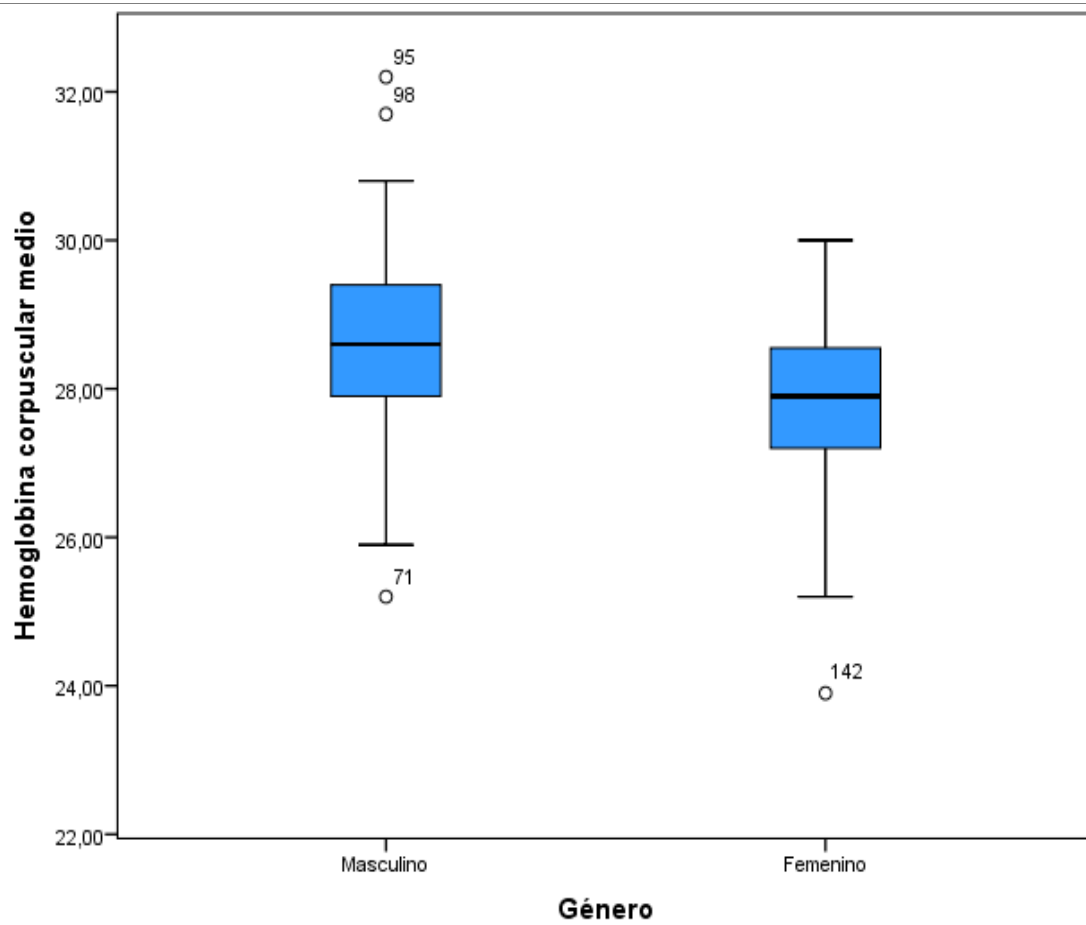


Figura 6. Diagrama de caja y bigotes para los datos de hemoglobina corpuscular medio agrupados por género

Los datos de la hemoglobina corpuscular medio están expresados en términos de picogramos (pg)

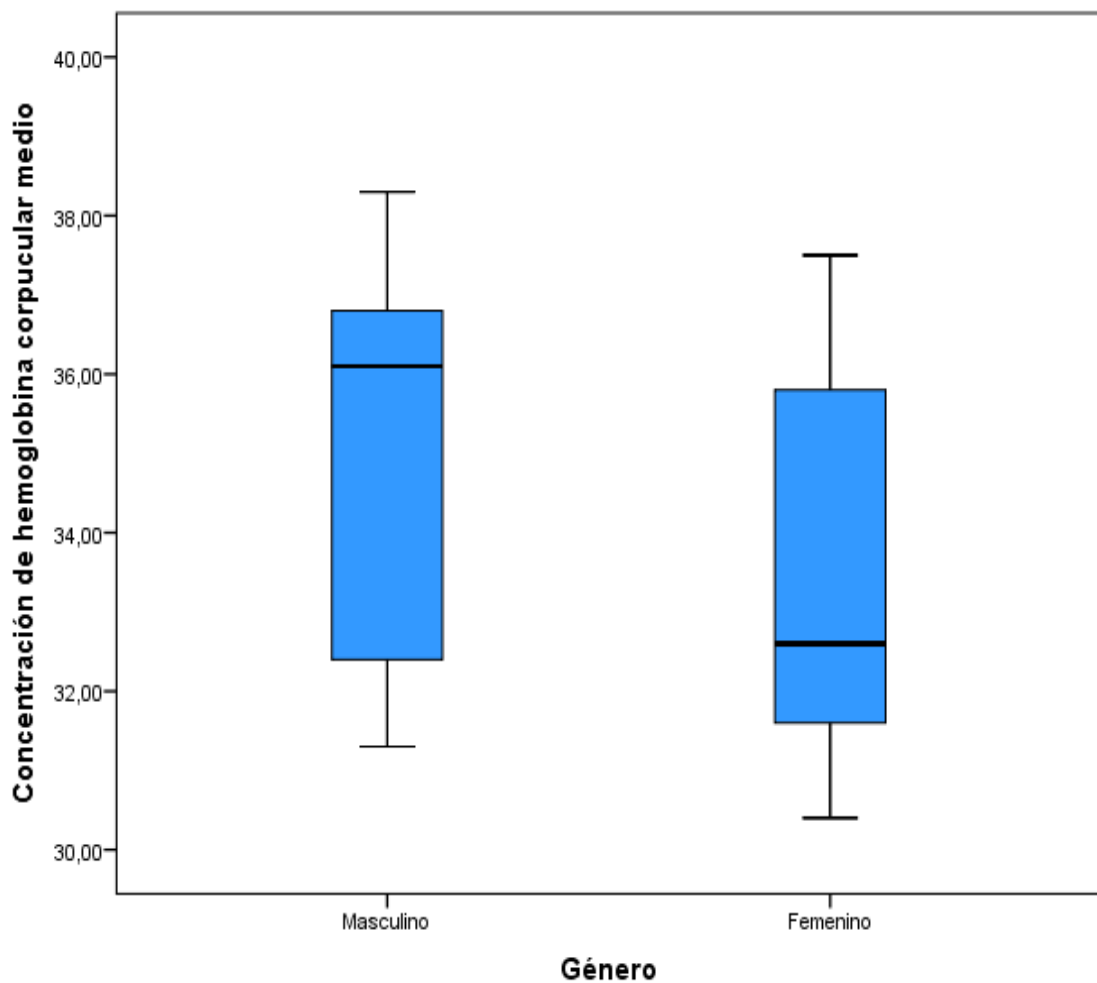


Figura 7. Diagrama de caja y bigotes para los datos de concentración hemoglobina corpuscular medio agrupados por género

Los datos de la concentración de hemoglobina corpuscular media están expresados en términos de gramos/dL (g/dL).

Para determinar si existían diferencias significativas entre las medias de las variables agrupados por género se aplicó la prueba de U de Mann Whitney, y los resultados se observan en la tabla III.

Tabla III. Comparación de los valores medios de las variables de estudio, cuando se agruparon por género.

Variables	Masculino	Femenino	p - valor
	Media ± DS	Media ± DS	
Recuento de hematíes ($10^6/uL$)	5,182 ± 0,351	4,5710 ± 0,360	< 0,0001
Hemoglobina (g/dL)	14,843 ± 1,105	12,72 ± 1,091	< 0,0001
Hematocrito (%)	42,472 ± 3,276	37,932 ± 3,406	< 0,0001
Volumen corpuscular medio (fL)	82,154 ± 5,225	83,173 ± 5,415	0,159
Hemoglobina corpuscular media (pg)	28,598 ± 1,112	27,790 ± 1,134	< 0,0001
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	34,5972 ± 2,235	33,568 ± 2,204	< 0,0001

P-valor corresponde al nivel de significación, DS. Desviación estándar

De los resultados se concluye que existe diferencias significativas en todas las variables agrupados por género ($p < 0,0001$) a excepción del VCM ($p = 0,159$).

Determinación del rango referencial del volumen corpuscular medio (VCM)

1.- Detección de valores extremos u outliers

La detección de valores extremos en cada caso se realizó usando el método no paramétrico de Tukey. El método consistió en calcular los cuartiles inferior (Q1, percentil 25%) y superior (Q3, percentil 75%) del conjunto de datos, así como el rango intercuartil (RIC), obtenido de la sustracción, $Q3-Q1$. A continuación, se calcularon los límites superior e inferior de acuerdo con las siguientes fórmulas:

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

$$\text{Límite superior} = Q2 + 1.5 \times \text{RIC}$$

Cualquier dato ubicado fuera de cualquiera de los límites se consideró como un valor extremo y no se consideró para la determinación de los intervalos de referencia. Este procedimiento se repitió en cada conjunto de datos hasta anular todos los valores extremos.

Para el caso del VCM.

$$Q1 = 78,5$$

$$Q2 = 86,9$$

$$\text{RIC} = 8,4$$

$$\text{Límite inferior} = 78,5 - 1.5 \times 8,4 = 65,9$$

$$\text{Límite superior} = 86,9 + 1.5 \times 8,4 = 99,5$$

Tomando en cuenta que el límite inferior fue de 69,4 fL y el límite superior de 92,9 fL, ningún dato se encontró fuera de los límites determinados, por lo tanto para el conjunto de datos del volumen corpuscular medio no existe valores outliers.

El diagrama de cajas y bigotes del conjunto de datos confirma la ausencia de valores extremos (figura 8.)

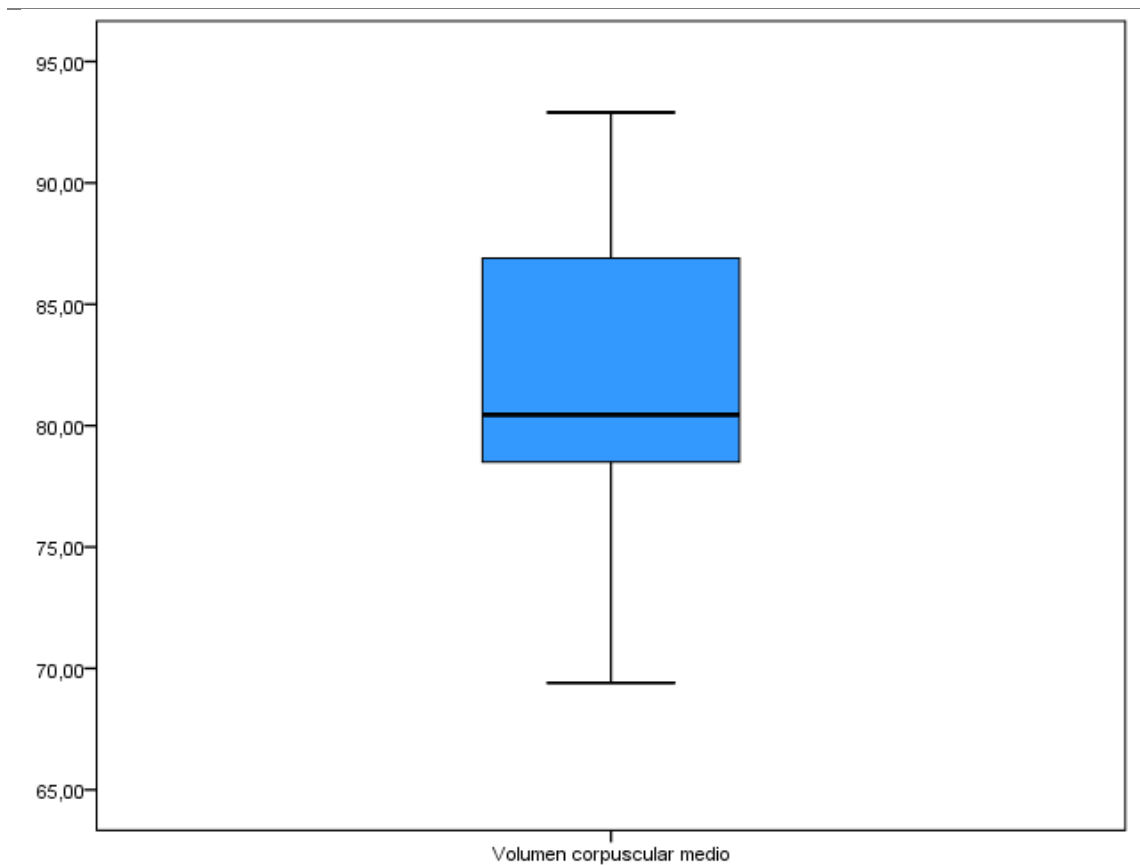


Figura 8. **Diagrama de caja y bigotes para los datos del volumen corpuscular medio (fL)**

fL: femtolitros

2.- Distribución de los datos, prueba de normalidad

Para determinar la distribución de los datos utilizamos el test de Kolmogorov Smirnov, en la figura 9 se muestra el histograma de valores para el VCM, el test de Kolmogorov Smirnov para evaluar normalidad indicó que la distribución de los datos de la variable es diferente a la normalidad ($p= 0.0001$). Lo mencionado anteriormente se comprueba con los gráfico Q –Q de la figura 10.

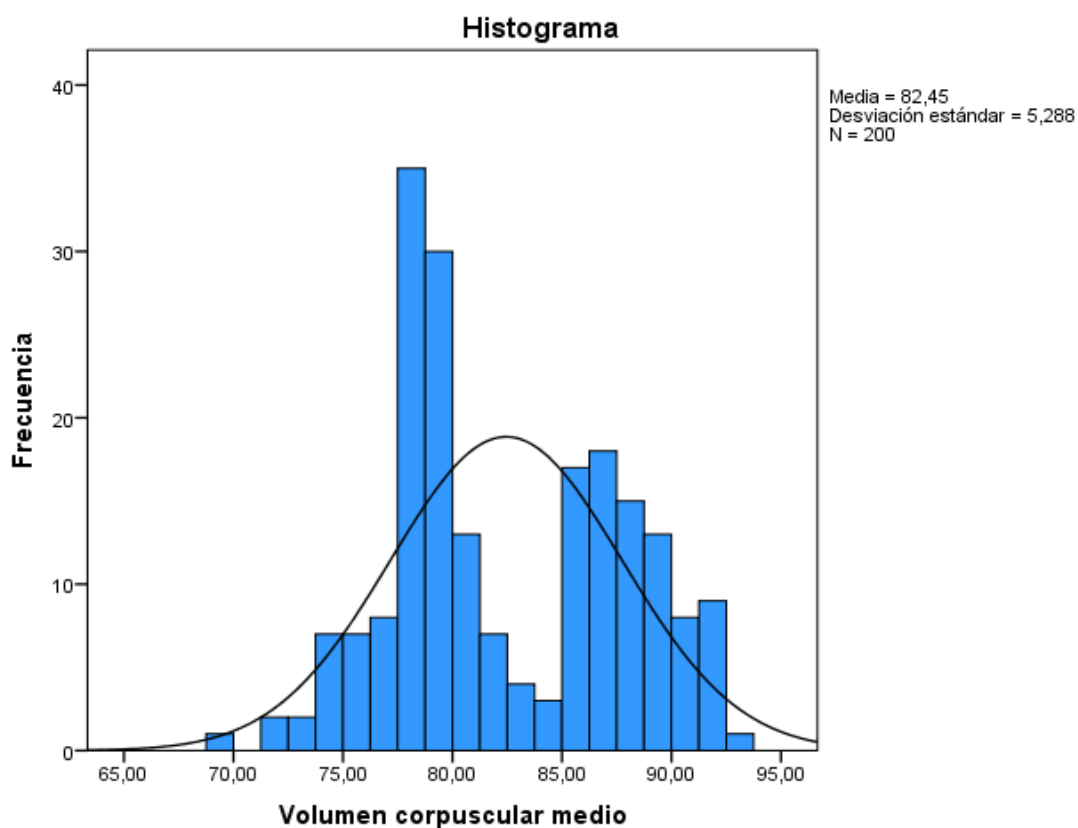


Figura 9. Histograma de valores del volumen corpuscular medio (fL)

fL: femtolitros

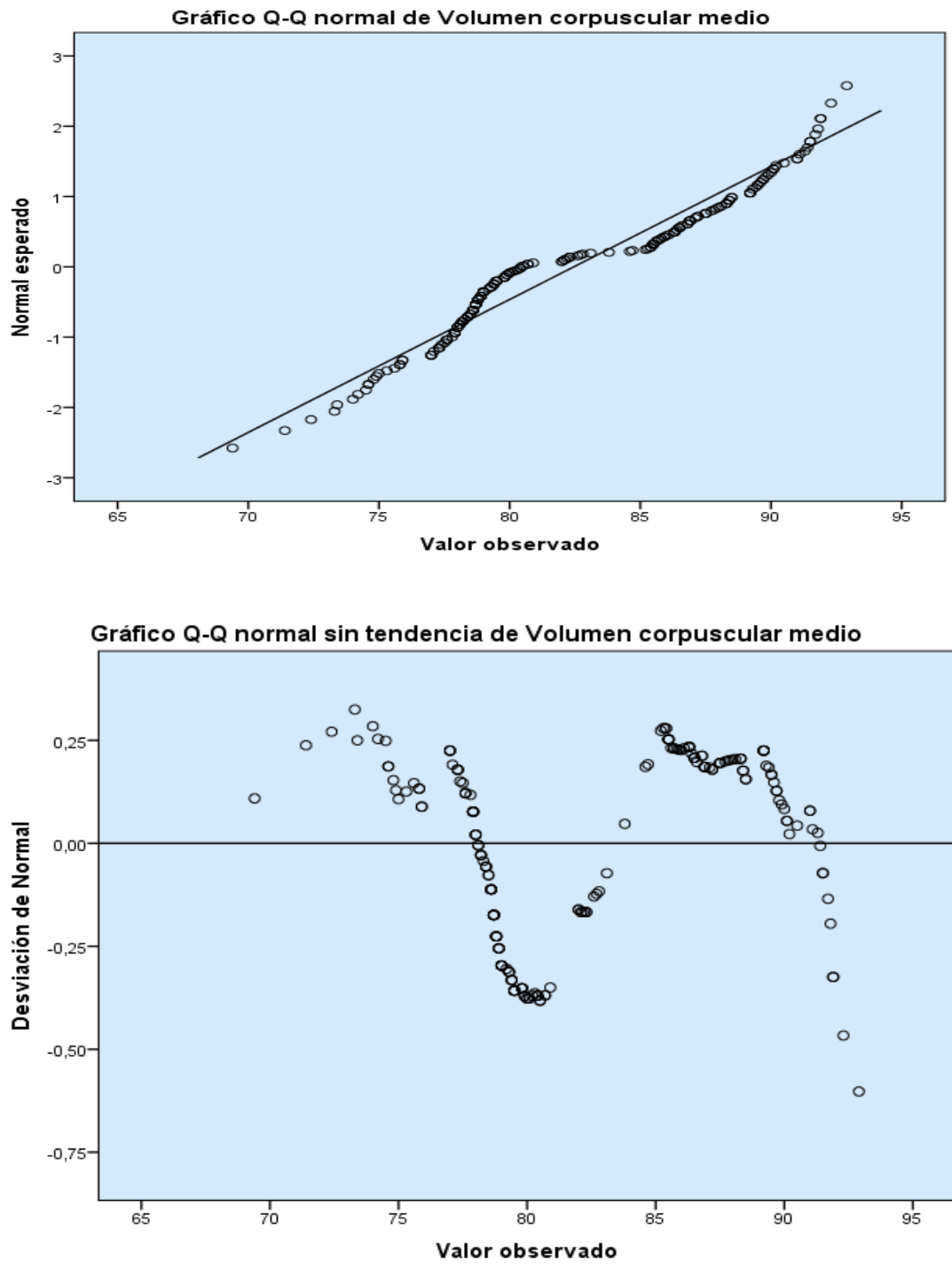


Figura 10 Gráficos Q-Q par los datos del volumen corpuscular medio (fL)

fL: femtolitros

3.- Partición de los datos

Para determinar si el conjunto de datos del VCM necesitaba de partición por género aplicamos el test de Harris y Boyd's, para lo cual aplicamos las siguientes relaciones:

$$(\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2) / \sqrt{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)} \geq 5 * \sqrt{\left[\frac{(n_1 + n_2)}{2}\right]} / 120$$

Dónde:

S_1^2 : varianza de los datos de VCM femenino

S_2^2 : varianza de los datos de VCM masculino

\bar{Y}_1 : media de los valores de VCM femenino

\bar{Y}_2 : media de los valores de VCM masculino

n_1 : número de datos de VCM femenino

n_2 : número de datos de VCM masculino

Si al remplazar los datos se cumple la relación, entonces la variable necesita de partición por género.

Remplazando los datos en la ecuación

$$1,31 \geq 4,564$$

Por lo tanto, los datos no necesitan agruparse por género

4.- Determinación de los valores de referencia del VCM

La determinación de los intervalos de referencia del VCM se realizó haciendo uso del método no paramétrico recomendado por el CLSI en su guía C28-A3. El método consiste en ordenar el número n de observaciones del conjunto de datos por magnitud en orden descendente. Luego, se determinan las observaciones que corresponden a los límites de referencia inferior (percentil 2.5%) y superior (percentil 97.5%) a través de las siguientes expresiones:

$$\text{Límite de referencia inferior (r1)} = 0.025 \times (n + 1)$$

$$\text{Límite de referencia superior (r2)} = 0.975 \times (n + 1)$$

Remplazando los datos

$$\text{Límite de referencia inferior (r1)} = 73,415 \text{ fL}$$

$$\text{Límite de referencia superior (r2)} = 91,798 \text{ fL}$$

En la figura 11 se observa el gráfico donde se representa los límites de referencia para la hemoglobina corpuscular media.

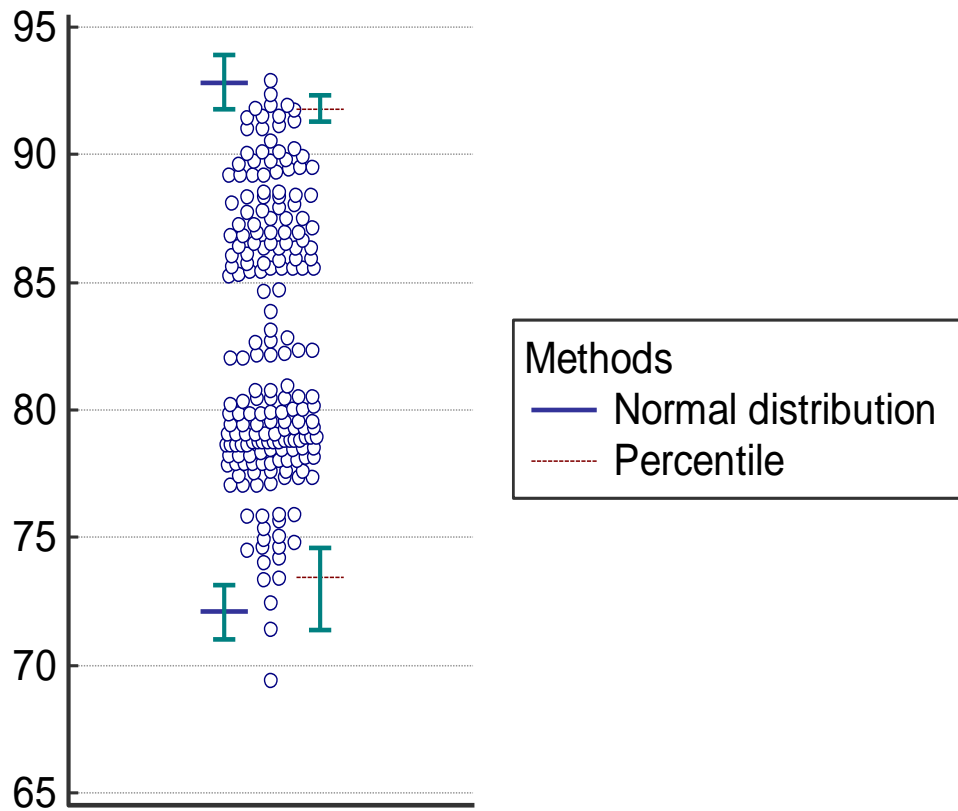


Figura 11. Límites de referencia para el volumen corpuscular medio en fL

fL: femtolitros

Determinación del rango referencial de la concentración de la hemoglobina corpuscular (CHCM)

1.- Detección de valores extremos u outliers

Para el caso del CHCM. Aplicando la fórmula:

$$Q1 = 32,1$$

$$Q2 = 36,2$$

$$RIC = 4,1$$

$$\text{Límite inferior} = 32,1 - 1,5 \times 4,1 = 25,95$$

$$\text{Límite superior} = 36,2 + 1,5 \times 4,1 = 42,35$$

Tomando como referencia el valor mínimo de CHCM de 30,40 y el valor máximo de 38,30, no existe ningún valor fuera de los límites, por lo tanto no existen valores extremos. Lo cual se confirma con el gráfico de cajas y bigotes de la variable mencionada (figura 12).

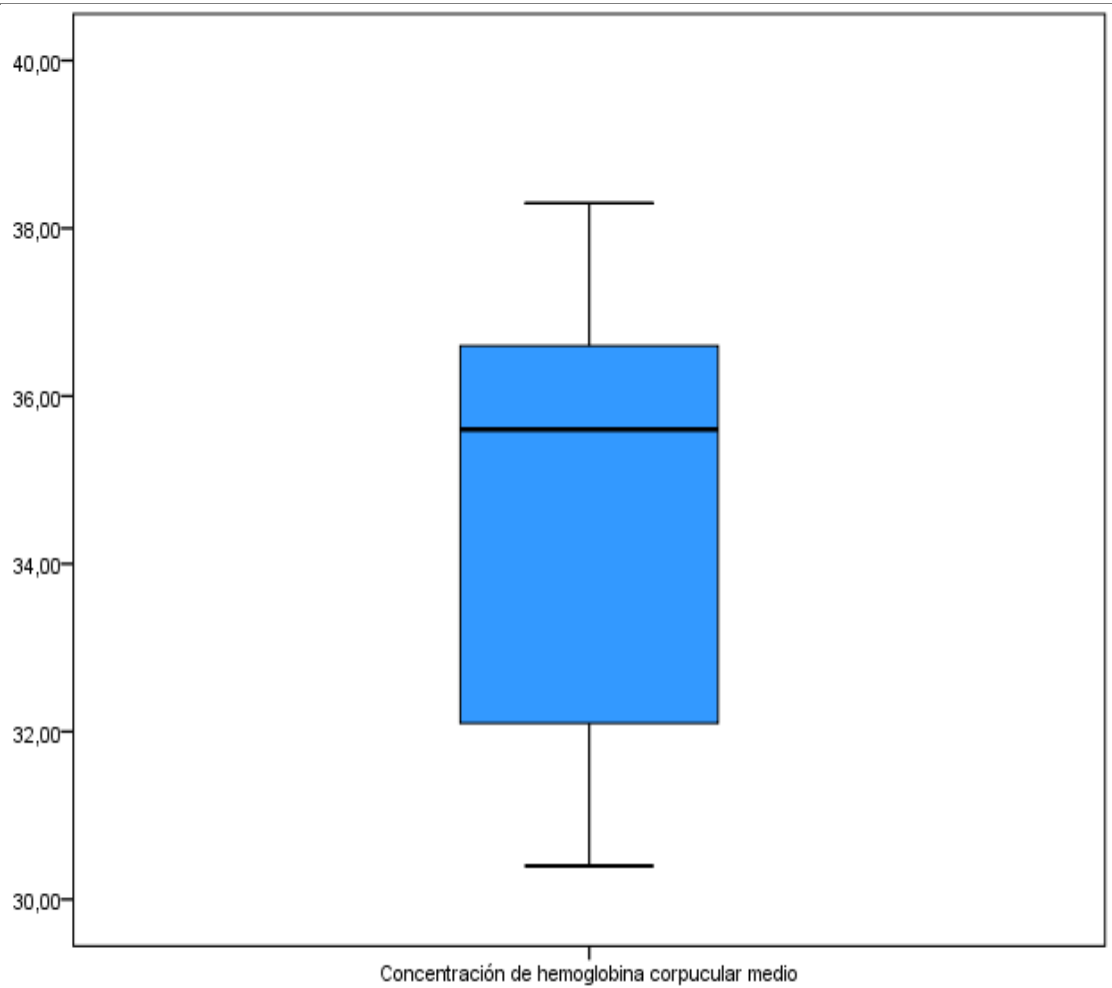


Figura 12. Diagrama de caja y bigotes para los datos de la concentración de hemoglobina corpuscular medio expresado en g/dL

g/dL: gramos por decilitro

2.- Distribución de los datos, prueba de normalidad

Para el caso de la CHCM el test de Kolmogorov Smirnov proporcionó un $p < 0,001$, el cual indica que la distribución de los datos no siguen una distribución normal, el histograma de frecuencia y el gráfico Q-Q lo confirman (figura 13 y 14).

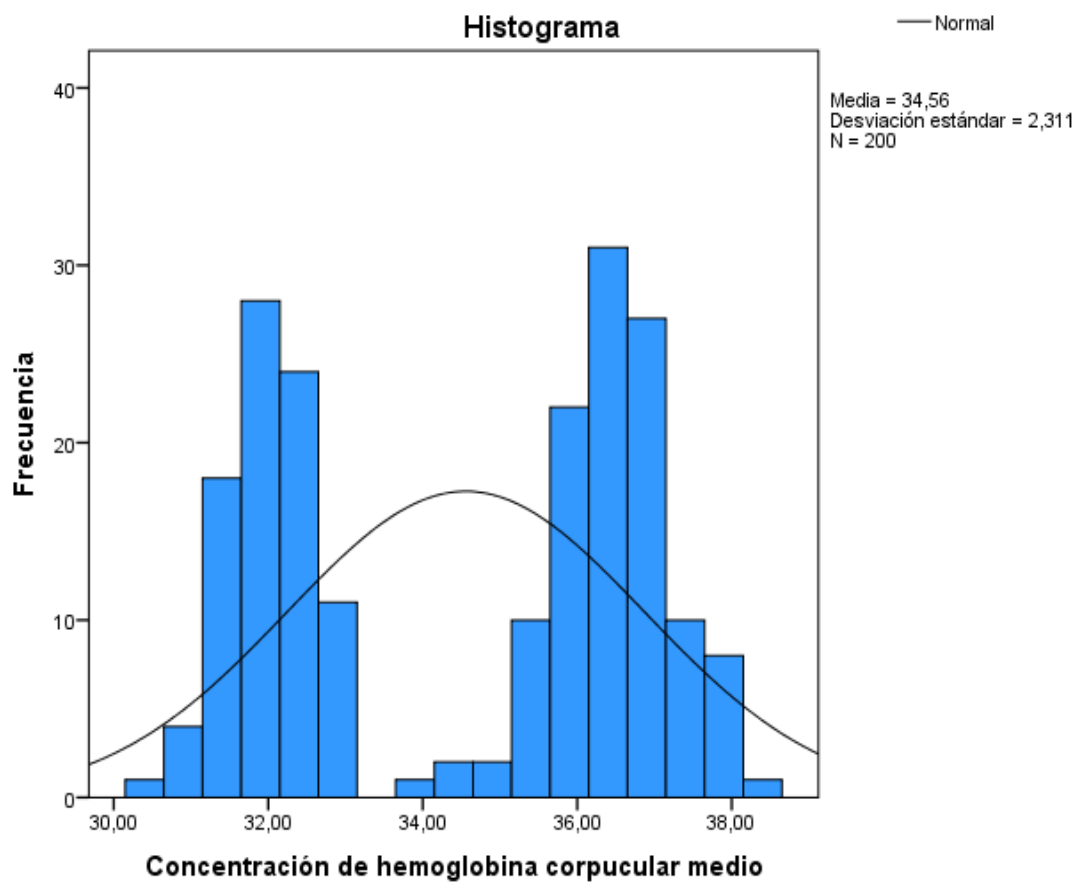


Figura 13. Histograma de los valores de la concentración de hemoglobina corpuscular medio expresado en g/dL

g/dL: gramos por decilitro

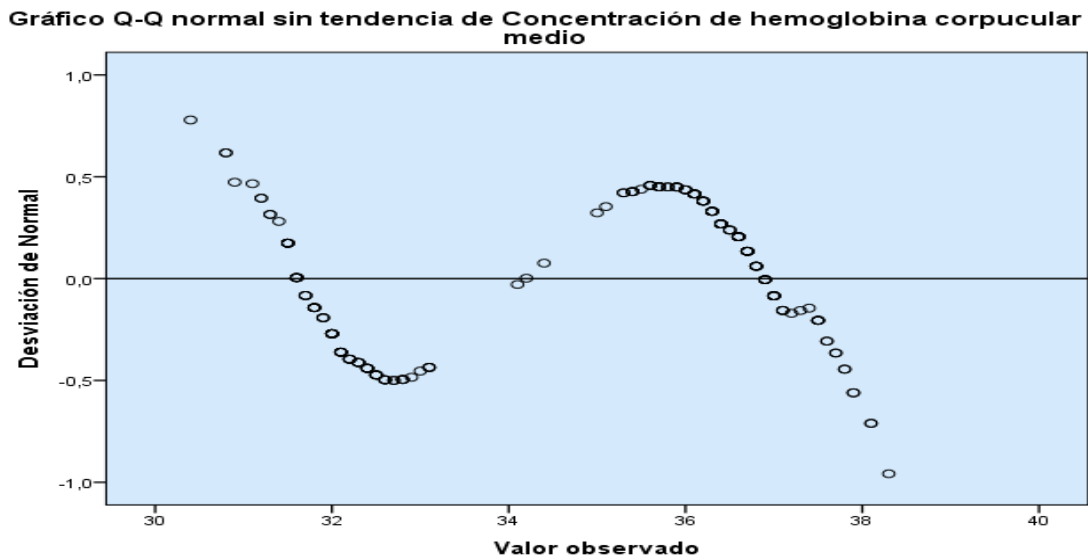
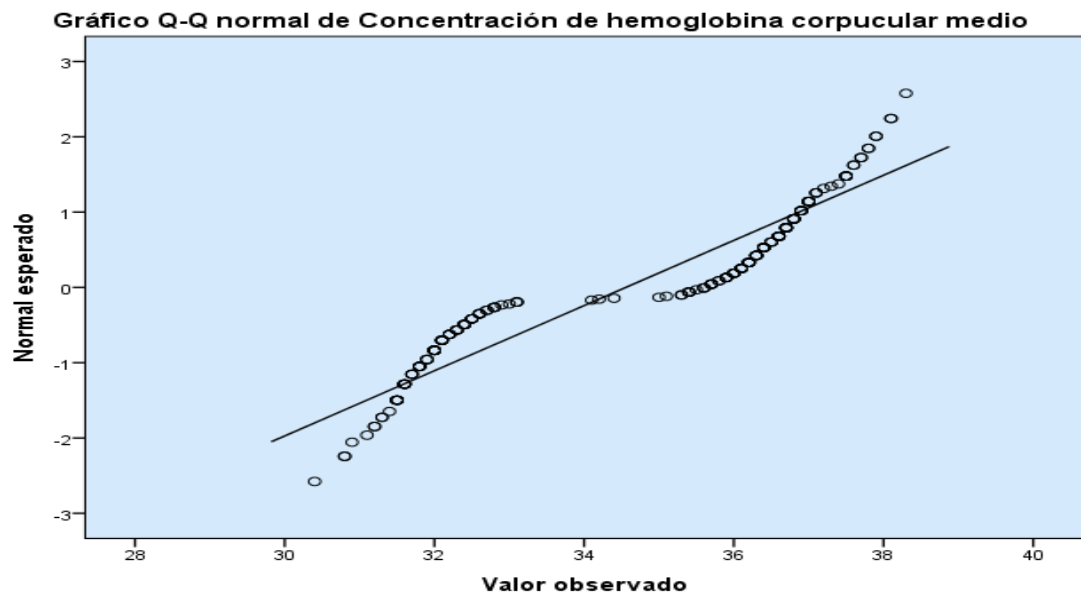


Figura 14. Gráficos Q-Q par los datos de la concentración de hemoglobina corpuscular media volumen corpuscular (g/dL)

g/dL: gramos por decilitro

3.- Partición de los datos

Para determinar si el conjunto de datos del CHCM necesita agruparse por género aplicamos el test de Harris y Boyd's, para lo cual aplicamos las siguientes relaciones:

$$(\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2) / \sqrt{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)} \geq 5 * \sqrt{\left[\frac{(n_1 + n_2)}{2}\right]} / 120$$

Donde:

S_1^2 : varianza de los datos de CHCM femenino

S_2^2 : varianza de los datos de CHCM masculino

\bar{Y}_1 : Media de los valores de CHCM femenino

\bar{Y}_2 : Media de los valores de CHCM masculino

n_1 : número de datos de CHCM femenino

n_2 : número de datos de CHCM masculino

Si al remplazar los datos se cumple la relación, entonces la variable necesita de partición por género.

Remplazando los datos en la ecuación

$$4,105 \geq 4,564$$

Por lo tanto los datos no necesitan agruparse por género

4.- Determinación de los valores de referencia

La determinación de los intervalos de referencia de la CHCM se realizó haciendo uso del método no paramétrico recomendado por el CLSI en su guía C28-A3. El método consiste en ordenar el número n de observaciones del conjunto de datos por magnitud en orden descendente. Luego, se determinan las observaciones que corresponden a los límites de referencia inferior (percentil 2.5%) y superior (percentil 97.5%) a través de las siguientes expresiones:

$$\text{Límite de referencia inferior (r1)} = 0.025 \times (n + 1)$$

$$\text{Límite de referencia superior (r2)} = 0.975 \times (n + 1)$$

Remplazando los datos

$$\text{Límite de referencia inferior (r1)} = 31,103 \text{ g/dL}$$

$$\text{Límite de referencia superior (r2)} = 37,898 \text{ g/dL}$$

En la figura 15 se observa el gráfico donde se representa los límites de referencia para la hemoglobina corpuscular media

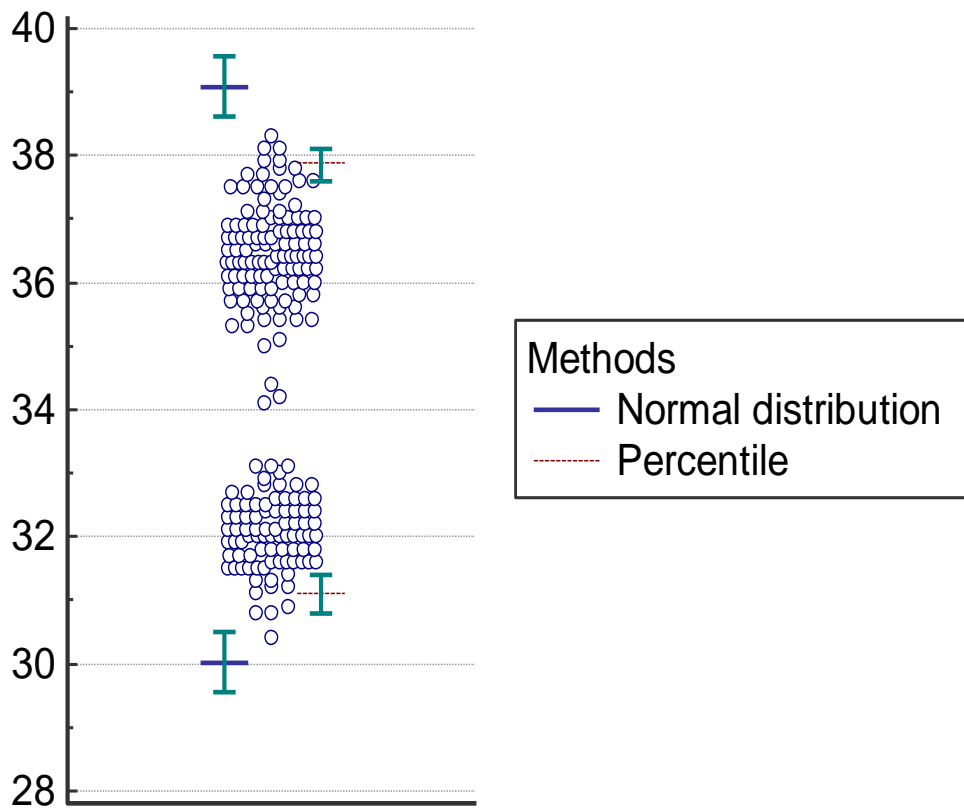


Figura 15. Límites de referencia para la concentración de hemoglobina corpuscular medio en g/dL

g/dL: gramos por decilitro

Determinación del rango referencial de la concentración de la hemoglobina corpuscular media (HCM)

1.- Detección de valores extremos u outliers

Para el caso del HCM.

$$Q1= 27,700$$

$$Q2= 29,175$$

$$RIC= 1,475$$

$$\text{Límite inferior} = 27,700 - 1.5 \times 1,475 = 25,488$$

$$\text{Límite superior} = 29,175 + 1.5 \times 1,475 = 31,388$$

Tomando como referencia el valor mínimo de HCM de 23,90 y el valor máximo de 32,20, existen seis valores extremos: 23,90; 25,90; 25,20; 25,20; 31,70 y 32,20. Lo cual se confirma con el gráfico de cajas y bigotes de la variable mencionada (figura 16).

Luego de eliminar los valores extremos se recalculo los cuartiles inferior (Q1, percentil 25%) y superior (Q3, percentil 75%) del conjunto de datos, así como el rango intercuartil (RIC), de los 194 datos restantes.

$$Q1= 27,700$$

$$Q2= 29,125$$

$$RIC= 1,425$$

$$\text{Límite inferior} = 27,700 - 1.5 \times 1,425 = 25,563$$

$$\text{Límite superior} = 29,175 + 1.5 \times 1,425 = 31,313$$

Tomando como referencia el valor mínimo de HCM de 25,90 y el valor máximo de 30,80, no existen valores que excedan dichos límites. Por lo tanto no existen valores extremos. Lo que se confirma con el grafico de cajas y bigotes para los 194 datos de HCM

restantes. (Figura 17). Para determinar la normalidad, la partición de los datos y el rango referencial se utilizó los datos restantes libre de valores extremos.

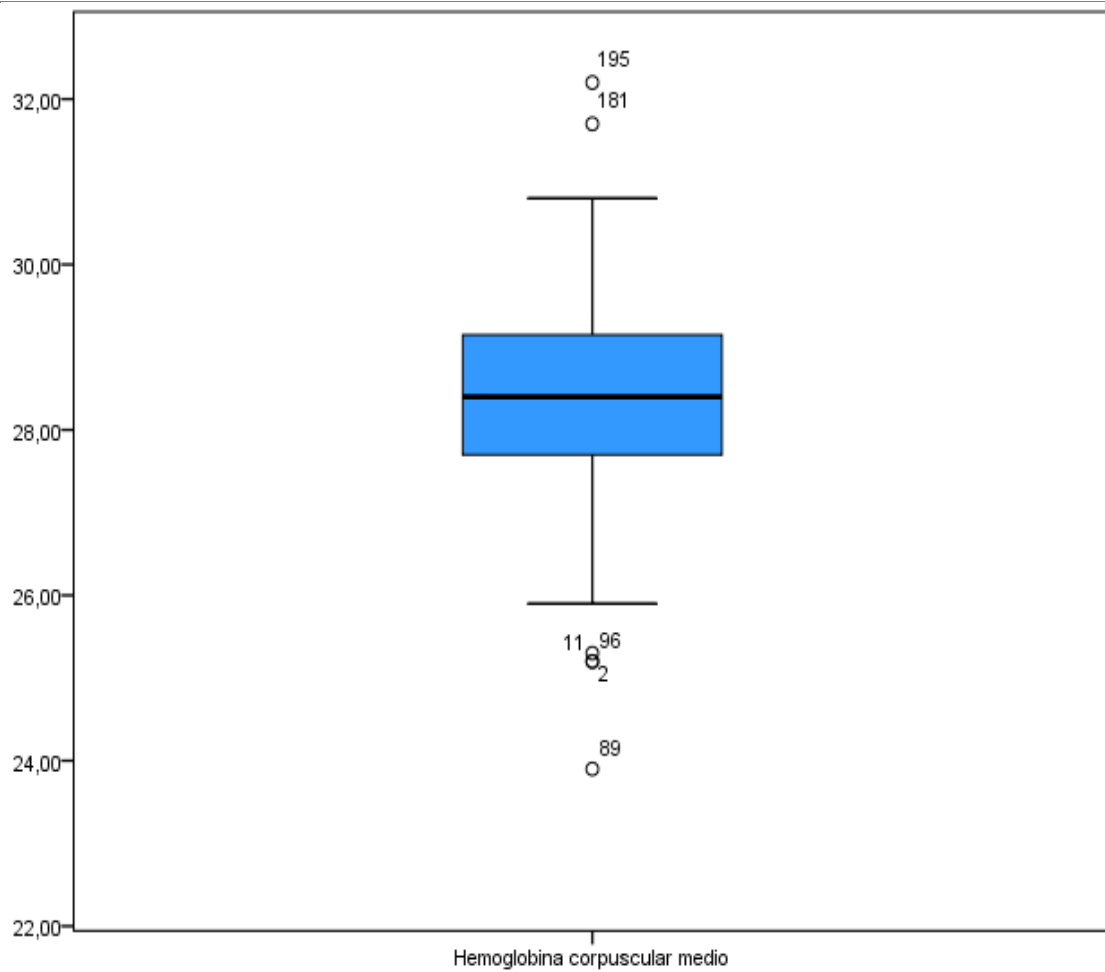


Figura 16. Diagrama de caja y bigotes para los datos de la hemoglobina corpuscular medio expresado en pg

pg: picogramos

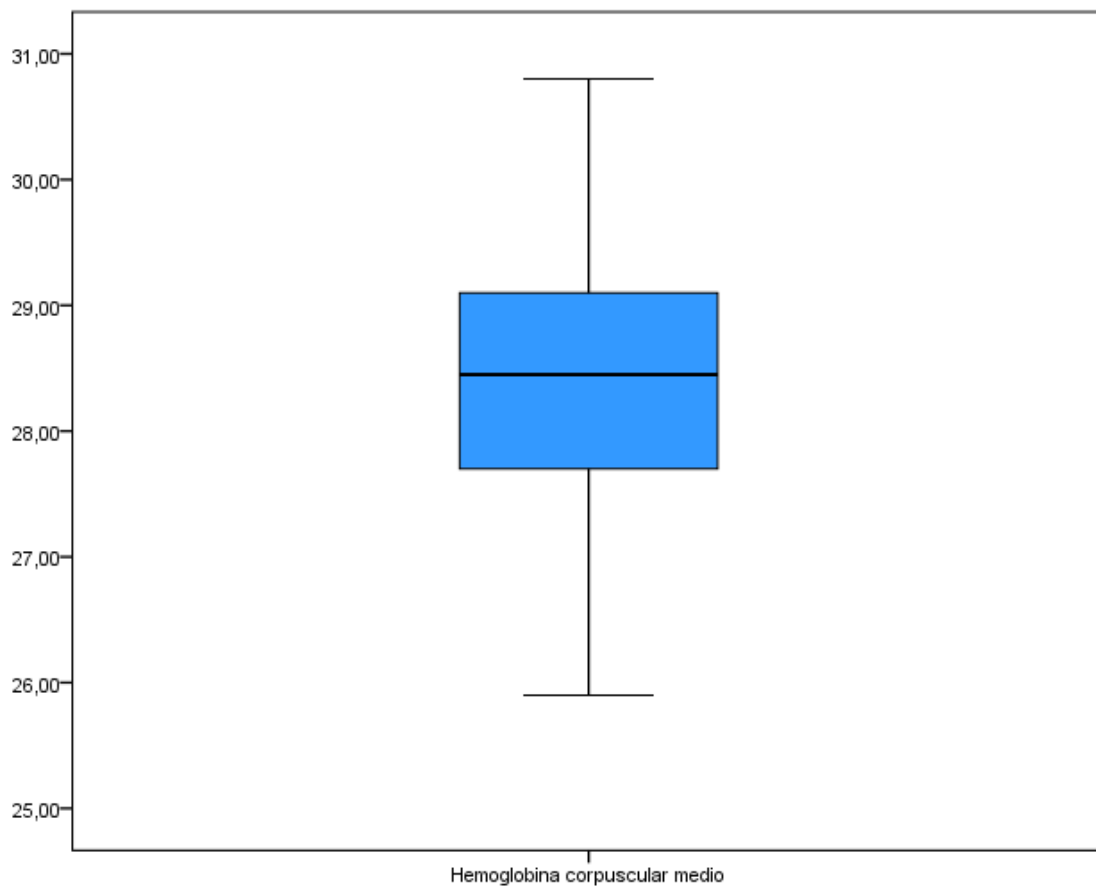


Figura 17. Diagrama de caja y bigotes para los datos de la hemoglobina corpuscular medio en pg, luego de eliminados los valores extremos.

pg: picogramos

2.- Distribución de los datos, prueba de normalidad

Para el caso de la HCM el test de Kolmogorov Smirnov arrojó un $p = 0,200$, el cual indica que la distribución de los datos siguen una distribución normal, el histograma de frecuencia y el gráfico Q-Q lo confirman (figura 18 y 19).

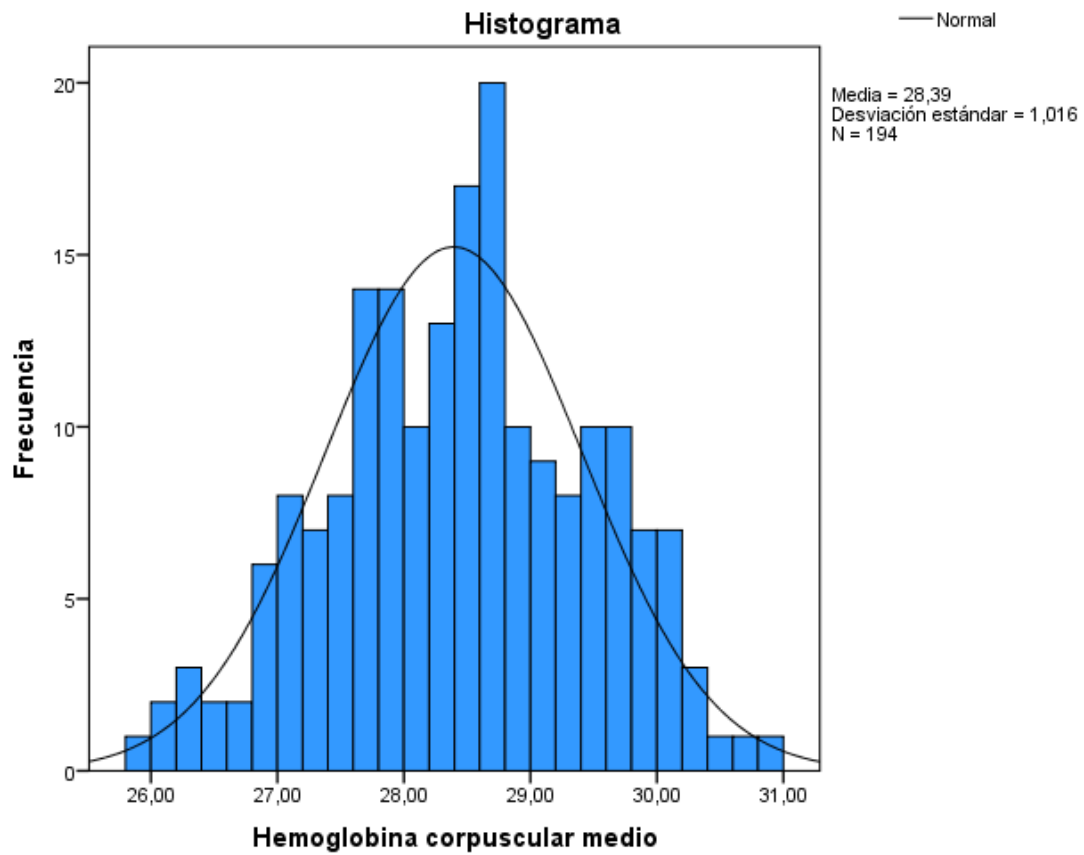


Figura 18. Histograma de los valores de la concentración de hemoglobina corpuscular medio expresado en pg

pg: picogramos

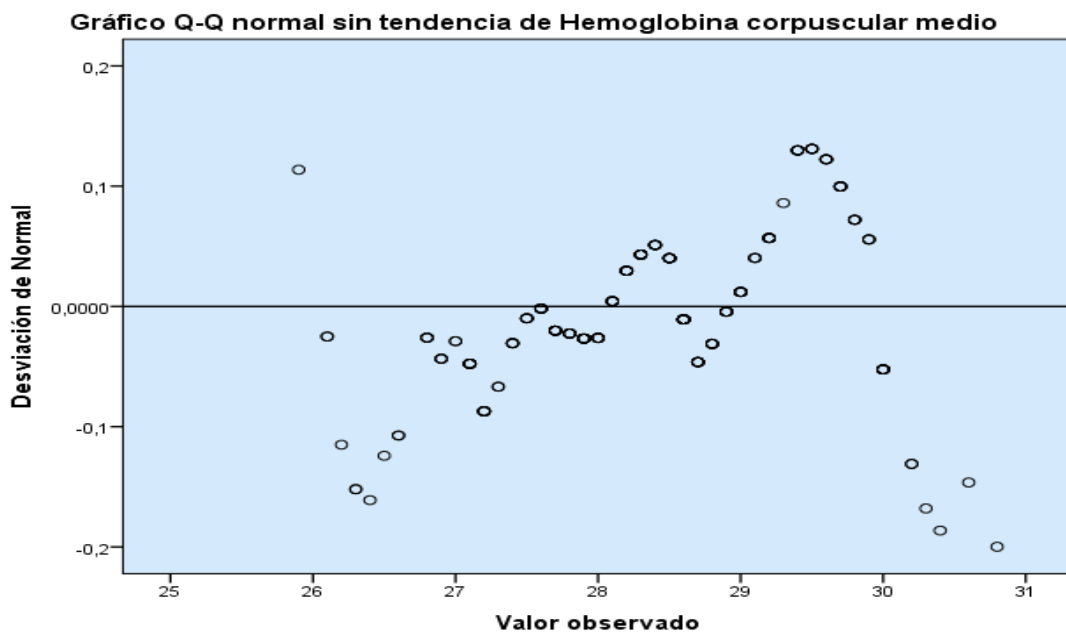
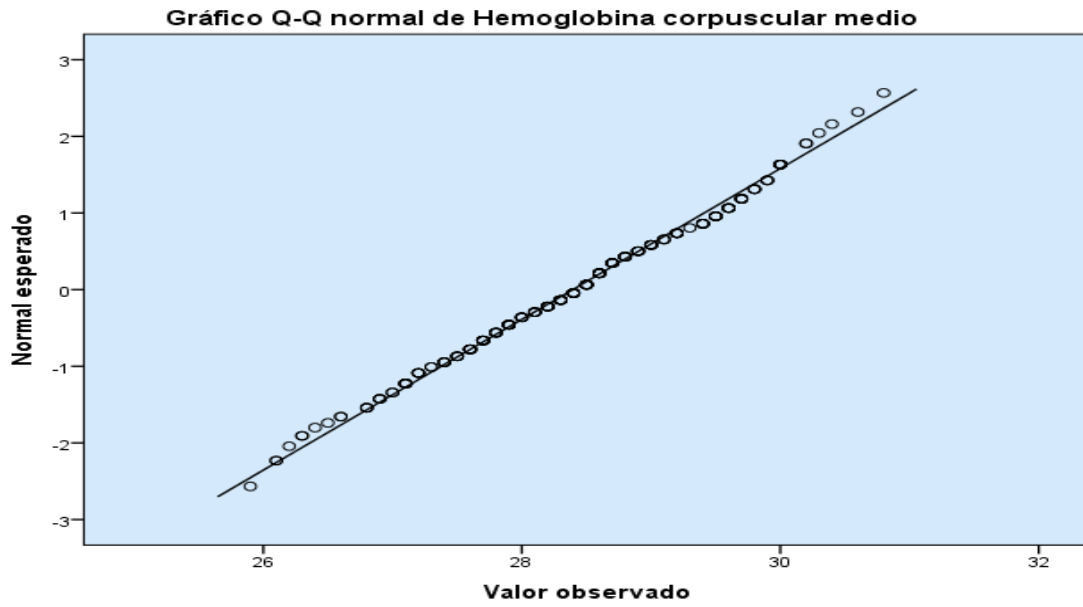


Figura 19. Gráficos Q-Q para los datos de la de hemoglobina corpuscular media (pg)

pg: picogramos

3.- Partición de los datos

Para determinar si el conjunto de datos del CHCM necesita agruparse por género aplicamos el test de Harris y Boyd's, para lo cual aplicamos las siguientes relaciones:

$$(\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2) / \sqrt{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)} \geq 5 * \sqrt{\left[\frac{(n_1 + n_2)}{2}\right]} / 120$$

Donde:

S_1^2 : varianza de los datos de HCM femenino

S_2^2 : varianza de los datos de HCM masculino

\bar{Y}_1 : Media de los valores de HCM femenino

\bar{Y}_2 : Media de los valores de HCM masculino

n_1 : número de datos de HCM femenino

n_2 : número de datos de HCM masculino

Si al remplazar los datos se cumple la relación, entonces la variable necesita de partición por género.

Observación los datos fueron obtenidos de los 194 datos después de eliminarse los datos extremos (Tabla IV)

Remplazando dichos datos:

$$4,216 \geq 4,495$$

Por lo tanto los datos no necesitan agruparse por género

Tabla IV. Valores de varianza y media de los datos de la hemoglobina corpuscular medio, después de la eliminación de valores extremos.

Variables	Masculino (n= 138)		Femenino (n=56)	
	Media	Varianza	Media	Varianza
Hemoglobina corpuscular media (pg)	28,574	1,013	27,950	0,821

Los datos de la hemoglobina corpuscular media están expresados en picogramos.

4.- Determinación de los intervalos de referencia de la HCM

Para el caso que los datos sigan una distribución normal o gaussiana, el intervalo de referencia suele determinarse como el 95 % central de los datos. Los límites de este 95% se obtienen sumando y restando 1,96 desviaciones estándar a la media de los datos. En caso de los 194 valores restantes la media fue de 28,394 pg con una desviación estándar de 1,016 pg.

Límite de referencia inferior (r1) = media - 1,96 DS

Límite de referencia superior (r2) = media + 1,96 DS

Remplazando los datos:

Límite de referencia inferior = 26,402 pg

Límite de referencia superior = 30,386 pg

En la figura 20 se observa el grafico donde se representa los límites de referencia para la hemoglobina corpuscular media.

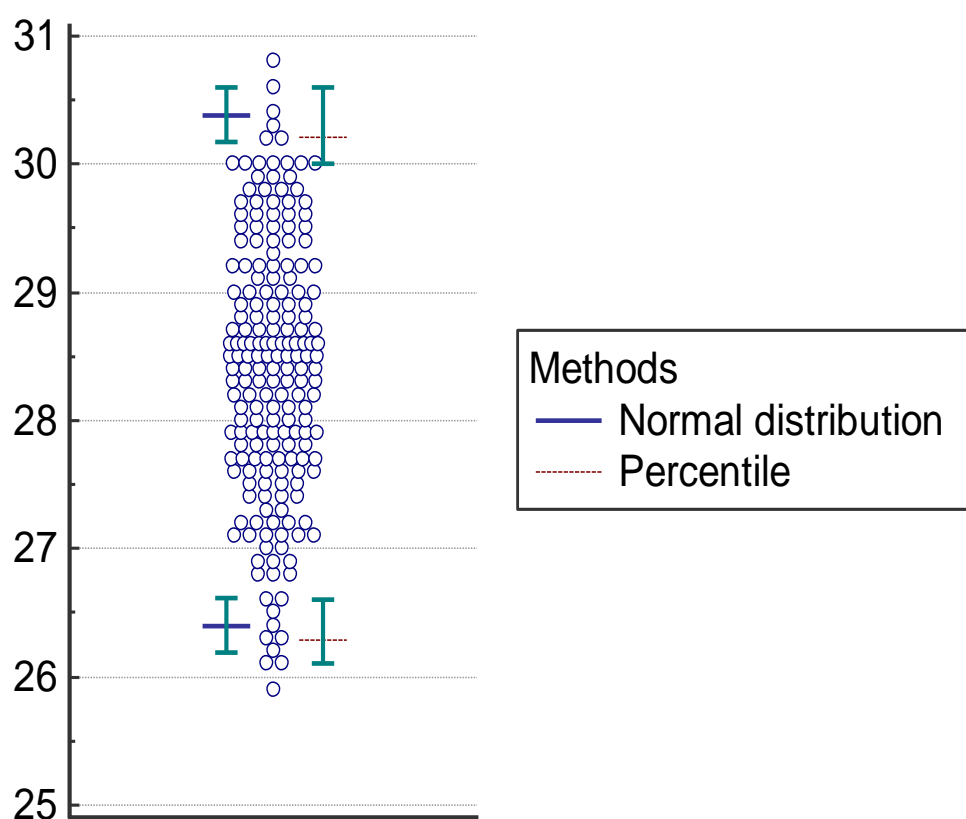


Figura 20. **Límites de referencia para la hemoglobina corpuscular medio en pg**

pg: picogramos

El resumen de los valores de referencia de las tres constantes corpusculares se muestra en la tabla V.

Tabla V. Intervalo de referencia para las tres variables del estudio.

VARIABLES	Límite inferior	Intervalo de confianza al 90%	Límite superior	Intervalo de confianza al 90%
Volumen corpuscular medio (fL)	73,415	71,400 – 74,600	91,798	91,300 - 92,300
Hemoglobina corpuscular media (pg)	26,402	26,193 – 26,610	30,386	30,178 - 30,594
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	31,103	30,800 – 31,400	37,895	37,600 – 38,100

CAPITULO V.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se observó que los resultados de los valores de referencia mostraron una gran diferencia en comparación a los que se valores de referencia que se encuentran en los insertos de los reactivos que se usaron para la realización de este estudio, sin dejar de lado que es los resultados son diferentes a los que se muestran en otros estudios. El volumen corpuscular media es 73,4 - 91,7 fl; la hemoglobina corpuscular media es 26,4 – 30,4 pg y para la concentración de la hemoglobina corpuscular media es 31,1 – 37, 9 gr/ dl.

La Ciudad de Lima está ubicada aproximadamente a 150 metros sobre el nivel del mar, una de las características importes a tomar en cuenta en una población que vive a ese nivel del mar es la baja producción de eritrocitos debido al alto contenido de oxígeno del aire, caso contrario ocurre en la otras provincias ubicadas a mayor altitud, que debido al poco oxígeno del aire a esa altitud hace que el organismo de esa población produzca más glóbulos rojos para captar el oxígeno que el organismo requiere diariamente.

Otro factor importante a tomar en consideración es la dieta de la población de la Ciudad de Lima, siendo una población de nivel socioeconómico bajo, según el Instituto Nacional de Estadística e Informática, la población tiene una dieta rica en carbohidratos y grasas, lo cual hace que la población de Lima tenga deficiencia de hierro, vitamina B12 y ácido fólico importantes, para el normal desarrollo en la producción de los glóbulos rojos. Al igual que en el estudio de Díaz y col, donde no se observó una diferencia significativa en la variable sexo (hombres y mujeres), en este estudio se demostró que no hubo necesidad de partición para esta variable. Otros estudios realizados en otros pacieses de Latinoamérica también demuestran lo mismo.

Finalmente concluimos que observando la variabilidad de los valores de referencia de los índices eritrocitarios de una población a otra cada laboratorio clínico debe establecer sus valores de referencia para los índices eritrocitarios, ya que este estudio solo muestra la realidad de la ciudad de Lima, y sería conveniente que los laboratorios de provincia podrían establecer sus propios valores de referencia y de esta manera ayudar para el clínico en el diagnóstico de las anemias y ofrecer al paciente mejor tratamiento al paciente.

Con la realización de este estudio se quiere dar impulso para la realización de estudios similares y verificación de los valores de referencia que se muestran en este estudio.

CAPITULO VI.- CONCLUSIONES

En el presente estudio podemos concluir que los valores referenciales en donantes sanos que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue son: volumen corpuscular media es 73,4 - 91,7 fl; la hemoglobina corpuscular media es 26,4 – 30,4 pg y para la concentración de la hemoglobina corpuscular media es 31,1 – 37, 9 gr/ dl.

Como queda demostrado en este estudios y estudios anteriores los valores de referencia para los índices eritrocitarios varían de una población a otra, por lo cual cada laboratorio clínico debe establecer sus valores de referencia para los índices eritrocitarios, establecer los valores de referencia en pacientes de provincia, ya que este estudio muestra solo la realidad de la ciudad de Lima y sería conveniente que los laboratorios de provincia podrían establecer sus propios valores de referencia ya que el grupo etario es distinto al que se muestra en este estudio.

Este estudio representa uno de los primeros que se realiza dentro de la institución de los índices eritrocitarios de los pacientes, con lo cual se incentiva al personal a la realización de estudios posteriores similares.

CAPITULO VII.- RECOMENDACIONES

- Se recomienda la realización de estudios posteriores de los valores de referencia de los índices eritrocitarios en el Hospital Nacional Hipólito Unanue para evaluar y establecer como valores de referencia los resultados que se obtuvieron en este estudio. A su vez establecer los valores de referencia en pacientes de provincia.
- Se recomienda cada laboratorio establecer sus propios valores de referencia para las constantes corpusculares por su importancia en la clasificación de las anemias.
- Se sugiere para estudios posteriores incluir mayor cantidad de pacientes y separar a los donantes por edad y procedencia.
- Incluir las constantes corpusculares que no se consideraron en este estudio, como es el caso de RDW, por su importancia en diversas patologías.

CAPITULO VIII. - REFERENCIAS

Clinical and Laboratory Standards Institute, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline. CLSI documento C28-A3. 2008.

J Sans – Sabrafen, C. B, Hematología clínica. 2007.

Klever Sáenz-Flor y col, Valores de referencia hematológicos en población afro ecuatoriana de Esmeraldas - Ecuador. 2012.

Pablo Díaz Piedra y col, Determinación de intervalos de referencia para las pruebas básicas de coagulación en población mexicana. 2014.

Pablo Díaz Piedra y col, Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. 2012.

Pablo Yofrel y col, Intervalos de referencia de determinaciones bioquímicas en el laboratorio central del Hospital de Trelew. 2012.

Rodak, Hematología, Fundamentos y aplicaciones clínicas, Cuarta Edición. 2014

S. M. Lewis y col. Hematología práctica, Décima Edición. 2008.

Sociedad Argentina de Hematología. Aixalá Mónica y col, Eritropatías. 2018.

ANEXOS

MATRIZ DE CONSISTENCIA LOGICA

Planteamiento del problema	Objetivos	Variables	Escala	Metodología
<p>GENERAL:</p> <p>¿Cuáles son los intervalos de referencia para los índices eritrocitarios de los donantes sanos que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue?</p>	<p>GENERAL:</p> <p>Determinar los intervalos de referencia para los índices eritrocitarios de los donantes sanos que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.</p>	<p>Intervalos de Referencia</p> <p>Volumen Corpuscular Medio</p> <p>Hemoglobina Corpuscular Media</p>	<p>Cuantitativo</p> <p>Cuantitativo</p>	<p>Tipo y diseño de estudio:</p> <p>Estudio descriptivo, de corte transversal y de diseño experimental.</p>
<p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS:</p> <p>¿Cuáles son los intervalos de referencia para el VCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue?</p>	<p>OBJETIVOS ESPECIFICOS:</p> <p>Determinar los intervalos de referencia para el VCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.</p>	<p>Media</p> <p>Concentración de la Hemoglobina Corpuscular Media</p>	<p>Cuantitativo</p> <p>Cuantitativo</p>	<p>Población:</p> <p>Donantes que llegan al Banco de sangre del hospital nacional hipolito unanue</p>

Muestra:

¿Cuáles son los intervalos de referencia para el HCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue? Determinar los intervalos de referencia para el HCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Donantes
calificados

**Unidad de
análisis:**

Valores de
referencia de los
índices
eritrocitarios

¿Cuáles son los intervalos de referencia para el CHCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue? Determinar los intervalos de referencia para el CHCM de los donantes sanos, según el sexo que llegan al Banco de Sangre del Hospital Nacional Hipólito Unanue.