



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciado en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

Título: Factores que afectan los intervalos de referencia de parámetros hematológicos

Autor: Darwin Danilo Paredes Manotoa

Tutora: Dra. Liliana M. Araujo Baptista PhD.

**Riobamba - Ecuador**

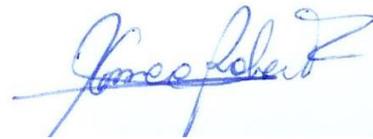
**2021**

## REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: “Factores que afectan los intervalos de referencia de parámetros hematológicos”, presentado por Darwin Danilo Paredes Manotoa y dirigida por la Dra. Liliana M. Araujo Baptista PhD., una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

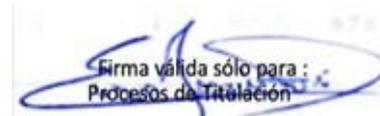
Para constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Ximena Robalino  
**Presidente del Tribunal**



.....  
Firma

Mgs. Eliana Martínez  
**Miembro del Tribunal**



.....  
Firma

Mgs. Iván Peñafiel  
**Miembro del Tribunal**



Firmado electrónicamente por:  
**CARLOS IVAN  
PENAFIEL  
MENDEZ**

.....  
Firma

## DECLARACIÓN EXPRESA DE TUTORÍA

Yo, Dra. Liliana M. Araujo Baptista PhD. en calidad de tutora en el presente tema titulado “Factores que afectan los intervalos de referencia de parámetros hematológicos”, propuesto por Darwin Danilo Paredes Manotoa, egresado de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, declaro que ha sido orientado durante su ejecución, ajustándose a las normas establecidas por la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la UNACH, y luego de realizar las debidas correcciones razón por la cual autorizo su presentación. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.

LILIANA MARGARITA ARAUJO BAPTISTA  
Firmado digitalmente por LILIANA MARGARITA ARAUJO BAPTISTA  
Fecha: 2021.07.26 00:39:40 -05'00'

.....  
Dra. Liliana M. Araujo Baptista PhD.

Docente de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

## AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

“La responsabilidad del contenido de este Proyecto de Graduación, corresponde exclusivamente al autor Darwin Danilo Paredes Manotoa y a la directora del proyecto Dra. Liliana M. Araujo Baptista PhD.; y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo”.

A handwritten signature in blue ink, reading "Darwin Paredes", enclosed within a circular scribble.

.....  
Darwin Danilo Paredes Manotoa

C.I. 060423651-3

## **AGRADECIMIENTO**

Al concluir una etapa maravillosa de mi vida quiero extender un profundo agradecimiento a quienes hicieron posible este sueño, aquellos que junto a mí caminaron en todo momento y siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza. A la Universidad Nacional de Chimborazo por haberme permitido ser parte de ella y abierto las puertas de su seno científico para poder estudiar mi carrera, así como también a los diferentes docentes que brindaron sus conocimientos y su incondicional apoyo para seguir adelante día a día. Agradezco a mi Tutora de Tesis Dra. Liliana M. Araujo Baptista PhD. por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como por haber tenido la paciencia para guiarme durante todo el desarrollo de la tesis. Y para finalizar, también agradezco a todos los que fueron mis compañeros de clase durante todos los niveles de Universidad, ya que gracias al compañerismo, amistad y apoyo moral han aportado en un alto porcentaje a mis ganas de seguir adelante en mi carrera profesional.

***Darwin Danilo Paredes Manotoa***

## DEDICATORIA

La presente Tesis está dedicada a Dios, ya que gracias a él he logrado concluir mi carrera profesional. A mis padres, porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo económico y sus consejos para hacer de mí una mejor persona. Dedico también a mi hijo Iker Paredes quien fue, es y será mi mayor inspiración para lograr las metas planteadas que nos permiten mejorar cada día como profesional y como persona. Finalmente dedico esta Tesis a familiares y amigos, que con su apoyo fueron un pilar fundamental para seguir paso a paso con cada uno de los objetivos que me permitieron cumplir el tal anhelado sueño de ser un profesional de la Salud.

*Darwin Danilo Paredes Manotoa*

## **RESUMEN**

Los intervalos de referencia hematológicos son herramientas esenciales en la interpretación de resultados para la toma de decisiones clínicas, el seguimiento del tratamiento y la investigación; estos pueden estar influenciados por diversas covariables lo que hace crucial que sean definidos para poblaciones específicas. El objetivo de esta revisión fue identificar los factores que afectan los intervalos de referencia de los parámetros hematológicos. La investigación se basó en una búsqueda exhaustiva de información, publicada en bases de datos electrónicas como PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar, Medline, Springer, Scielo, Web of Science, Science Direct, Redalyc, ProQuest y Britannica Academic, desde el 2015 hasta diciembre de 2020. Mediante los criterios de inclusión establecidos se recopilaron 65 artículos que incluyeron estudios descriptivos, correlaciones, revisiones sistemáticas y metaanálisis, de los cuales 15 se revisaron minuciosamente. El proceso de detección de los intervalos de referencia requiere tiempo y es costoso, por lo cual muchos laboratorios comparan sus resultados con los descritos en los insertos de reactivos, manuales de instrumentos, libros de textos o los reportados en publicaciones científicas, sin embargo, debido a la influencia que tienen los factores como el sexo, edad, etnia, altitud, factores genéticos, estilo de vida, entre otros, sobre los valores de referencia de magnitudes biológicas, se recomienda que se determinen los propios para cada población. El hemograma está entre los análisis más prescritos en la práctica médica por lo que sus intervalos de referencia y la interpretación correcta de los hallazgos clínicos son importantes para mejorar la precisión del diagnóstico de una enfermedad.

**Palabras clave:** intervalos de referencia, parámetros hematológicos, variables biológicas.

## **ABSTRACT**

Hematological reference intervals are essential tools in the interpretation of results for clinical decision-making, treatment monitoring, and research; these can be influenced by various covariates, which makes it crucial that they be defined for specific populations. The objective of this work was to identify the factors that affect the reference intervals of hematological parameters. The research was based on an exhaustive search of information, published in electronic databases such as PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar, Medline, Springer, Scielo, Web of Science, Science Direct, Redalyc, ProQuest and Britannica Academic, since 2015 until December 2020. Using the established inclusion criteria, 65 articles were compiled that included descriptive studies, correlations, systematic reviews, and meta-analyzes, of which 15 were thoroughly reviewed. The process of detecting the reference intervals is time consuming and expensive, so many laboratories compare their results with those described in reagent inserts, instrument manuals, textbooks or those reported in scientific publications, however, due to the influence that factors such as sex, age, ethnicity, altitude, genetic factors, lifestyle, among others, have on the reference values of biological magnitudes, it is recommended that the proper ones be determined for each population. The blood count is among the most prescribed tests in medical practice, so its reference intervals and the correct interpretation of clinical findings are important to improve the accuracy of the diagnosis of a disease.

**Keywords:** reference intervals, hematological parameters, biological variables.

Reviewed by:  
Danilo Yèpez Oviedo  
English professor UNACH  
0601574692

## ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	10
La sangre .....	15
Serie roja .....	17
Serie blanca .....	19
Plaquetas.....	20
Intervalo de referencia.....	20
Factores que influyen en los componentes de los glóbulos rojos .....	21
Edad .....	21
Sexo.....	22
Embarazo.....	22
Etnia .....	22
Ejercicio .....	22
Postura.....	23
Variación diurna y estacional .....	23
Altitud .....	23
Factores que influyen en el recuento de leucocitos .....	24
Factores que influyen en el recuento de plaquetas.....	25
Efectos del fumar sobre los valores de referencia normales hematológicos .....	25
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	27
Población y muestra.....	28
Variables de estudio.....	30
Fases del procedimiento de la investigación .....	30
CAPÍTULO III. DESARROLLO .....	31
Intervalos de referencia de parámetros hematológicos establecidos en poblaciones de diferentes ubicaciones geográficas .....	31
Intervalos de referencia de parámetros hematológicos específicos para niñas, niños y adolescentes según edad y/o sexo.....	33
Intervalos de referencia de parámetros hematológicos específicos para adultos sanos según el sexo .....	38
CONCLUSIONES .....	42
RECOMENDACIONES .....	43
BIBLIOGRAFÍA .....	44

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Ilustración 1.</b> Diagrama de flujo.....	29
--	----

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Fórmulas y valores de referencia de parámetros eritrocitarios .....	18
<b>Tabla 2.</b> Intervalos de referencia de las células de la serie blanca en sangre .....	19
<b>Tabla 3.</b> Intervalos de referencia de parámetros hematológicos establecidos en poblaciones de diferentes ubicaciones geográficas.....	35
<b>Tabla 4.</b> Intervalos de referencia de la concentración de hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media para niñas, niños y adolescentes específicos por edad y/o sexo. ....	36
<b>Tabla 5.</b> Intervalos de referencia de los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas para niñas, niños y adolescentes específicos por edad y/o sexo.....	37
<b>Tabla 6.</b> Intervalos de referencia de parámetros hematológicos para adultos sanos estratificados por sexo.....	41

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Las pruebas de laboratorio clínico proporcionan datos esenciales para establecer diagnósticos médicos, cuya excelencia depende de la generación de resultados precisos y oportunos que se comuniquen claramente al médico tratante y, en última instancia, al paciente. Una estrategia que respalde tal excelencia en el diagnóstico puede derivar de la integración de enfoques de gestión de la calidad de la atención al paciente y de laboratorio. Aprovechar las capacidades del laboratorio clínico dentro de un sistema de atención médica puede reducir considerablemente los errores de diagnóstico y, por tanto, mejorar todo el proceso<sup>1</sup>.

Aunque resulta difícil determinar del número de decisiones médicas que se basan en los resultados de laboratorio, Ngo *et al.*<sup>2</sup>, en su estudio sobre la frecuencia con la que las pruebas de laboratorio influyen en las decisiones médicas, indicaron que no es posible usar un solo número para categorizar la frecuencia de encuentros con pacientes que incluían una o más pruebas de laboratorio, ya que la solicitud varía según el tipo de servicio médico, siendo para las poblaciones de pacientes hospitalizados, del departamento de emergencias y pacientes ambulatorios, del 98%, 56% y 29%, respectivamente.

En la actualidad, la evaluación del recuento de células sanguíneas y su morfología, junto con estudios auxiliares importantes, son esenciales para el diagnóstico preciso de los trastornos hematológicos, así como para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los elementos sanguíneos incluyen eritrocitos o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas. Los glóbulos rojos carecen de núcleo y son las células más numerosas en la sangre necesarias para la respiración de los tejidos, contienen la hemoglobina, que transporta oxígeno y dióxido de carbono. Los glóbulos blancos incluyen una variedad de tipos de células que tienen funciones inmunes específicas y apariencias morfológicas características; están nucleados e incluyen neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos derivados de megacariocitos de la médula ósea que funcionan en la hemostasia<sup>3</sup>.

Las técnicas empleadas en el análisis hematológico se han desarrollado considerablemente en las últimas dos décadas y los métodos manuales han sido reemplazados en gran medida por los automatizados<sup>4</sup>. El uso de nuevas tecnologías en el desarrollo de analizadores hematológicos automatizados ha mejorado la precisión en las determinaciones del

hemograma completo, ya que no solo generan información del recuento celular y el estudio diferencial de leucocitos sino también determinan diversos parámetros sanguíneos. La competencia en el manejo de estos instrumentos y la correcta interpretación proveen información valiosa que puede contribuir favorablemente en la eficacia y eficiencia de la entrega de resultados<sup>5</sup>.

Babadoko *et al.*,<sup>4</sup> indican que los laboratorios pueden utilizar analizadores hematológicos automáticos para suministrar resultados rápidos y precisos que proporcionen el buen servicio al paciente, sin embargo, estos reportes deben ir junto con un análisis microscópico de frotis sanguíneo que suministre información útil adicional y confirmatoria, necesaria para el diagnóstico y tratamiento médico, lo que se traducirá en el mejoramiento de los pacientes que padecen de diversas afecciones.

Aunque la anamnesis y el examen físico generen indicios diagnósticos de una determinada enfermedad, los resultados que arrojan los análisis de laboratorio permiten la detección de alteraciones hematológicas definitivas<sup>6</sup>. En este sentido, es importante destacar el papel que juegan los intervalos de referencia (IR) en el reporte de las pruebas, ya que constituyen una de las herramientas más utilizadas en el ámbito médico como indicadores en la toma de decisiones durante la evaluación de pacientes con aparentes problemas de salud<sup>7</sup>.

El conocimiento de la naturaleza y la relevancia de las fuentes de variación biológica en individuos sanos son claves en el establecimiento de IR confiables, lo cual es un requisito previo para controlar su impacto. Gran parte de la incertidumbre de estos datos de referencia deriva de factores analíticos y son dependientes del individuo<sup>8</sup>; por esta razón la directiva de la Organización Internacional de Normalización señala en la norma ISO 15189 que los laboratorios clínicos deben contar con sus propios IR biológicos o límites de decisión clínica, los cuales requieren su revisión y actualización periódica para que continúen siendo apropiados en el entorno específico de cada laboratorio<sup>9</sup>.

Los límites de referencia (LR) que se establecen para la mayoría de las magnitudes biológicas que se miden en el laboratorio clínico dependen de la población e incluso de cada individuo, ya que ciertas variables pueden influir directamente en la determinación de sus valores. En este contexto, las variables como edad, sexo, índice de masa corporal, estado hormonal de las mujeres (ciclo menstrual, posmenopausia), grupos sanguíneos, tabaquismo, consumo de alcohol y drogas, ejercicio, preferencias alimentarias, entre otras,

constituyen variables dependientes individuales; y las variables como el origen étnico, regional y los efectos estacionales son dependientes de la población<sup>10</sup>.

Aun cuando existen estudios que confirman la influencia de numerosas variables en el establecimiento de los LR, los laboratorios clínicos continúan adoptando aquellos que derivan de otras fuentes o los que señalan los insertos de los kits o equipos de reactivos. Sin embargo, la mayoría de los fabricantes de esos reactivos recomienda que cada laboratorio establezca sus propios LR, que puedan ser únicos para la población a la que brinda su servicio<sup>10</sup>. Özçürümez y Haeckel<sup>10</sup>, en su trabajo realizado sobre las variables biológicas que influyen en la estimación de los valores de estos límites señalan que las precondiciones más importantes son el género, la edad, las influencias cronobiológicas, la postura, los efectos regionales y étnicos, además indican que el efecto de estos componentes varía y a menudo se descuida.

Los recuentos y la distribución de células sanguíneas como los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, así como la concentración de la hemoglobina son sensibles a cambios fisiológicos y patológicos en el cuerpo, por lo que juntos se consideran parámetros clave en la evaluación de enfermedades<sup>11,12</sup>. Entre otros factores, la altitud geográfica elevada tiene una influencia sustancial en los IR para el análisis de células sanguíneas. Yan *et al*<sup>13</sup>, establecieron los rangos de referencia para el análisis de células sanguíneas de adultos que habitan en el Tíbet, a más de 4100 m.s.n.m., para lo cual incluyeron la concentración de hemoglobina, los recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Sus resultados mostraron diferencias significativas en los IR de las células sanguíneas según el género en comparación con los utilizados actualmente para todos los habitantes de China, por lo que concluyen que estos no deberían ser aplicables a los granjeros y pastores tibetanos adultos que viven sobre los 4100 m.s.n.m.

Castillo y Montenegro<sup>14</sup>, en una investigación realizada en 2016 en la ciudad de Quito verificaron los IR de parámetros hematológicos de un laboratorio privado y reportaron que más del 15% de los valores resultaron fuera del rango establecido para la población adulta mestiza que fue objeto de estudio, así mismo indicaron que no es posible la transferencia de los intervalos de un laboratorio de referencia nacional y de un estudio realizado en Chile. Por lo tanto, los investigadores destacaron la importancia del establecimiento de IR para la población a la que cada laboratorio clínico presta su servicio.

En el estudio realizado por Rivadeneira<sup>15</sup> en Riobamba, Ecuador y publicado en 2013, se determinaron los valores de referencia de hemoglobina, hematocrito, del recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas de jóvenes con edades entre 18 a 25 años atendidos del 2008 al 2012 en el laboratorio clínico de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y se reportó que la altitud influyó significativamente solo en el conteo de glóbulos blancos, mientras que, según el género todos los parámetros excepto el conteo de glóbulos blancos, fueron significativamente diferentes. Por otra parte, los valores referenciales de todos los parámetros hematológicos presentaron variación significativa cuando fueron comparados con otros reportados en investigaciones similares.

Las pruebas de detección del recuento sanguíneo completo se pueden realizar en muestras de sangre extraídas durante cualquier momento del día, no obstante, es importante tener en cuenta que los valores pueden ser ligeramente diferentes durante el transcurso del día, por lo que se recomienda que la obtención de la muestra se realice en las primeras horas de la mañana<sup>6</sup>. Así mismo, se puede procesar la sangre mezclada con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) hasta 24 horas después de la extracción y obtener valores confiables de los parámetros hematológicos, sin embargo, el volumen medio de plaquetas da un resultado exacto solo si se mide en las primeras seis horas posteriores a la toma de la muestra; además las concentraciones medias de hemoglobina pueden aumentar erróneamente en muestras de sangre almacenadas en el laboratorio durante un cierto período<sup>16</sup>.

En el campo médico y tecnológico es esencial ajustarse a los constantes cambios de las metodologías, por lo cual, los IR deben ser actualizados y determinados periódicamente ante el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico disponibles en el mercado y de fácil acceso. La falta del establecimiento de IR o su uso inadecuado implica una amenaza constante de diagnósticos equivocados con un mayor riesgo para el paciente, así como un monitoreo médico innecesario y costos más elevados de atención médica. La determinación de valores referenciales precisos suele ser complejo, ya que requiere el reclutamiento de sujetos sanos, el conocimiento de los factores preanalíticos y analíticos que pueden afectar las pruebas, el análisis estadístico cuidadoso y la consideración de covariables importantes (por ejemplo, edad, sexo y etnia)<sup>17</sup>.

El apartado de valores de decisión clínica de la Norma ISO 15189:2014 señala “el laboratorio debe definir los IR biológicos, debe documentar el fundamento de los mismos y debe comunicar esta información a los usuarios; también indica que cuando un IR biológico ya no sea pertinente para la población objeto del servicio, se deben hacer los cambios apropiados y comunicárselos a los usuarios” y establece “cuando el laboratorio cambia un procedimiento analítico o preanalítico, debe revisar los IR”<sup>18</sup>.

Algunas variables preanalíticas y analíticas pueden influir en los resultados de las pruebas y sus IR, por lo que deben ser controlados cuidadosamente tanto en la población de pacientes como en los individuos de referencia<sup>17</sup>. En este contexto, el Instituto de Estándares Clínicos de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés Clinical and Laboratory Standards Institute) enumera en la guía EP28-A3c un conjunto de variables preanalíticas y analíticas que deben considerarse en el desarrollo de IR<sup>19</sup>. Sanz *et al.*<sup>20</sup> establecieron algunas recomendaciones prácticas para el diseño e implementación de un programa de aseguramiento de la calidad de la fase preanalítica, en el que se prioriza la minimización de aquellos que puedan implicar un mayor impacto sobre la seguridad del paciente.

Los IR suelen establecerse por edad y sexo, sin embargo, otras covariables fisiológicas importantes también pueden influir en los valores de los analitos, incluido el embarazo, la madurez de los órganos, el crecimiento, los cambios hormonales y el desarrollo sexual. Otras variables como la demografía de la población, los factores ambientales y los riesgos de enfermedades se deben tener en cuenta para garantizar que estos IR mejore la evaluación clínica<sup>17</sup>. Aunque la mayoría de los IR se han basado en una población caucásica predominante, recientemente se ha destacado que las posibles diferencias entre las etnias (hispano, negro, caucásico o asiático) influyen en las mediciones de un subconjunto de analitos de la química de rutina, fertilidad, endocrina, cáncer y marcadores hematológicos<sup>21</sup>.

Los antecedentes mencionados indican que existen numerosos factores o variables que influyen en las mediciones de analitos y, por tanto, en el establecimiento de sus intervalos de referencia. La valoración de los parámetros hematológicos se incluye entre las determinaciones analíticas que son susceptibles a variaciones fisiológicas, ambientales, geográficas, estacionales y/o étnicas.

La medición de parámetros hematológicos es importante y necesaria ya que constituye una herramienta clave para el diagnóstico, control o seguimiento de una extensa variedad de enfermedades debido a su rapidez, confiabilidad, eficiencia y bajo costo. Sin embargo, el desconocimiento de los factores que modifican sus valores puede conducir a un incorrecto análisis de los resultados, con el consecuente error diagnóstico e inadecuado tratamiento médico que puede afectar la calidad de vida del paciente.

Es de vital importancia que los profesionales de la salud adquieran un amplio conocimiento sobre los IR y el conjunto de factores que los modifican, considerando tanto los procesos biológicos y su variabilidad, como las bases estadísticas que sustentan la interpretación de los resultados que se reportan en los laboratorios clínicos. Teniendo como base el tema de investigación que abarca la importancia que tienen diversos factores en los valores de la biometría hemática en este estudio de revisión se ha planteado la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores que afectan en mayor o menor medida a los intervalos de referencia de los parámetros hematológicos?

Esta investigación tiene como objetivo exponer los aspectos más importantes relacionados con el estudio de los diversos factores que influyen en los valores de referencia de parámetros hematológicos, mediante el análisis e interpretación ordenada de la revisión documental actualizada y disponible en la literatura científica. La valoración y consolidación de este contenido proporciona un material de consulta con factor de impacto para los estudiantes y profesionales del área de ciencias de la salud.

## **La sangre**

La sangre es un fluido compuesto por muchos elementos celulares y una porción líquida que consta de proteínas, aminoácidos, carbohidratos, lípidos y otras macromoléculas, así como precursores de bajo peso molecular. El sistema hematopoyético se caracteriza por un alto recambio y reposición celular a lo largo de la vida. La célula madre hematopoyética (HSC: del inglés hematopoietic stem cell) pluripotente es la progenitora de todas las células que componen la sangre, que incluyen glóbulos rojos, GB y plaquetas. Los GB normales en la circulación periférica incluyen neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos. La producción de sangre está bajo un control muy estricto para mantener el número y la proporción adecuados de células sanguíneas<sup>22</sup>.

La hematopoyesis comienza temprano en el desarrollo embrionario. Se cree que las HSC y las células que recubren los vasos sanguíneos o las células endoteliales se derivan del hematoblasto, que es un precursor común con la capacidad de diferenciarse en ambas clases de células. La HSC está presente en cantidades muy pequeñas y conserva su capacidad para diferenciarse en todas las células sanguíneas y proliferar. En las primeras etapas de la embriogénesis, estas células circulan a través del embrión para suministrar oxígeno y nutrientes<sup>22</sup>.

La hematopoyesis es un proceso altamente organizado que da como resultado la generación de todos los elementos celulares de la sangre para satisfacer las necesidades de suministro de oxígeno, la coagulación y las defensas inmunitarias del huésped. Los mecanismos complejos regulan la hematopoyesis no solo para mantener la homeostasis (generación de nuevos elementos para reemplazar las células moribundas) sino también para adaptarse al estrés fisiológico y hacerlo durante toda la vida de un organismo. Además, debido a que la vida media de las células sanguíneas es corta, desde horas (granulocitos) hasta días [glóbulos rojos (glóbulos rojos) y plaquetas], los requisitos fisiológicos de la hematopoyesis deben generar miles de millones de células sanguíneas diariamente<sup>22</sup>.

La viscosidad de la sangre (1,1-1,2 cP) está muy influenciada por la concentración de glóbulos rojos y proteínas. El aumento de la viscosidad puede ocurrir por una elevación de los componentes celulares, como ocurre en la policitemia (aumento del número de glóbulos rojos) y las proteínas, como se observa en trastornos como el mieloma múltiple (niveles elevados de IgG) y macroglobulinemia de Waldenström (niveles elevados de IgM). El tamaño de los glóbulos rojos (los más pequeño aumentan la viscosidad ya que son menos deformables) y la velocidad del flujo sanguíneo en un determinado vaso también influyen en la viscosidad (en la aorta es mucho menor que en una arteriola pequeña). El volumen de sangre promedio es de 70 mL/kg de peso corporal; por tanto, un adulto de 70 kg tiene aproximadamente 5 L de sangre. El volumen de sangre de un adulto es aproximadamente el 7% del peso corporal total y en los niños puede ser ligeramente superior (~10%)<sup>22</sup>.

## Serie roja

La serie o fórmula roja se encuentra compuesta por los índices eritrocitarios primarios que incluyen el recuento de eritrocitos, la hemoglobina y el hematocrito, y por los índices eritrocitarios secundarios constituidos por el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), la amplitud de distribución eritrocitaria, la desviación estándar de la distribución de concentración corpuscular de hemoglobina, los reticulocitos y los eritrocitos anormales, las alarmas morfológicas y los cambios individuales<sup>23</sup>.

Los valores normales de glóbulos rojos circulantes son de alrededor de  $5,5 \pm 1 \times 10^{12}/L$  en el varón y  $4,8 \pm 1 \times 10^{12}/L$  en la mujer. Sin embargo, para una adecuada valoración de la existencia de una anemia o una poliglobulia es necesario determinar la concentración de hemoglobina y el hematocrito. La concentración normal de hemoglobina en sangre en los adultos es  $14 \pm 2$  g/dL en la mujer y  $16 \pm 2$  g/dL en el hombre. El aumento de la concentración de hemoglobina, junto con un aumento del número de hematíes circulantes, determina la existencia de una poliglobulia, mientras que la anemia está determinada por la disminución de la concentración de hemoglobina, independientemente del número de eritrocitos<sup>23</sup>.

El hematocrito, representa la proporción de glóbulos rojos frente a la fracción plasmática en la sangre, el cual depende no solo del número circulantes sino también de su forma y tamaño. En el hombre el valor normal es del 47% y en la mujer es del 42%, pero pueden variar dentro de un mismo individuo. El hematocrito aumenta en cuadros de poliglobulia verdadera o secundaria a hemoconcentración debido a la disminución del volumen plasmático en situaciones de deshidratación, y desciende en las anemias y en los estados de hemodilución<sup>23</sup>.

Mientras que los índices eritrocitarios primarios son establecidos directamente, los índices secundarios son calculados teniendo en cuenta los primarios y son los que indican el tamaño representado por el VCM y el contenido de hemoglobina expresado como HCM y CHCM en la población de eritrocitos estudiada. El VCM corresponde al promedio del volumen de cada eritrocito y es un parámetro estable calculado mediante la fórmula:

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hematocrito (\%)} \times 10}{\text{Recuento de eritrocitos (millones/mm}^3\text{)}}$$

El resultado se expresa en femtolitros (fL). Mediante esta determinación se identifican una macro, micro o normocitosis.

La HCM representa la carga media de hemoglobina de cada eritrocito y se determina mediante la fórmula:

$$\text{HCM} = \frac{\text{Hemoglobina (g/dL)} \times 10}{\text{Recuento de eritrocitos (mil/\mu\text{L})}}$$

El resultado se expresa en picogramos (pg). Permite identificar normo, hipo o hipercromía.

La CHCM representa la concentración media de hemoglobina de cada eritrocito y se calcula mediante la fórmula:

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Hemoglobina (g/dL)} \times 100}{\text{Hematocrito (\%)}}$$

El resultado se expresa en gramos/decilitro (g/dL), las fórmulas y valores de referencia se muestran en la tabla 1<sup>24</sup>.

**Tabla 1.** Fórmulas y valores de referencia de parámetros eritrocitarios.

Parámetro	Fórmula	VR
Volumen corpuscular medio	Hematocrito (%) × 10/Recuento de eritrocitos (millones/mm <sup>3</sup> )	80 - 95 × 10 <sup>-15</sup> fL
Hemoglobina corpuscular media	Hemoglobina × 10/Recuento de eritrocitos	27 - 34 × 10 <sup>-12</sup> pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media	Hemoglobina × 100/Hematocrito	30 - 37 g/dL

Fuente: Jaime y Gómez<sup>24</sup>.

Al interpretar un hemograma, la anemia es una de las alteraciones que se detecta con mayor frecuencia. El uso de los índices eritrocitarios como el VCM (tamaño) y CHCM (cromía) junto con el recuento de reticulocitos permite orientar la etiología y clasificar la anemia como: normocítica-normocrómica, microcítica-hipocrómica, macrocítica, regenerativa o arregenerativa<sup>25</sup>.

## Serie blanca

La serie blanca conocida como fórmula blanca está conformada por los glóbulos blancos o leucocitos producidos en la médula ósea y en el tejido linfático, con un diámetro promedio entre 8 y 20  $\mu\text{m}$ , presentan núcleo, mitocondrias y otros organelos celulares. El papel primordial de los leucocitos es suprimir la infección y reaccionar contra cuerpos o tejidos extraños. Se dividen en: granulocitos formados por los neutrófilos, basófilos y eosinófilos; y agranulocitos que incluyen a los linfocitos y monocitos, y sus intervalos de referencia se muestran en tabla 2<sup>26</sup>.

**Tabla 2.** Intervalos de referencia de las células de la serie blanca en sangre.

Células	Intervalos de referencia	
	número de células/ $\text{mm}^3$	Porcentaje (%)
Leucocitos	5 000 - 11 000	100
Neutrófilos	1 800 - 7 200	54 - 62
Linfocitos	1 500 - 4 000	25 - 33
Monocitos	200 - 900	3 - 7
Eosinófilos	0 - 700	1 - 3
Basófilos	0 - 150	0 - 1

Fuente: Ross y Pawlina<sup>27</sup>.

Los neutrófilos constituyen la mayor concentración de los leucocitos circulantes y tienen una vida media de 6 a 7 horas. El número de neutrófilos se incrementa ante la presencia de infecciones bacterianas agudas y traumatismos, y a menudo aparecen sus formas inmaduras en la circulación cuando su producción se estimula de manera significativa. Así mismo, los eosinófilos actúan en la defensa del huésped ante infecciones invasoras frecuentemente causadas por parásitos, pero su aumento también se relaciona con procesos alérgicos como el asma y otros estados de hipersensibilidad. Los basófilos son los leucocitos menos numerosos y los granulocitos más pequeños y sus gránulos contienen histamina (~50% de la que hay en la sangre) y heparina entre otras sustancias<sup>26</sup>.

Los agranulocitos están representados por los linfocitos y los monocitos. Los linfocitos se dividen en dos tipos de células, los linfocitos T (maduran en el timo) y los linfocitos B (maduran en la médula ósea) y su función es controlar las infecciones bacterianas crónicas y virales agudas. Las células T intervienen en reacciones inmunitarias de tipo celular, en

tanto que las B participan en la inmunidad humoral (producción de anticuerpos). En el recuento diferencial se cuantifica la combinación de las células T y B. Los monocitos son leucocitos de mayor tamaño (~18  $\mu\text{m}$  de diámetro), los cuales permanecen aproximadamente 24 horas en el torrente sanguíneo y luego se dirigen hacia el tejido conectivo, donde se diferencian rápidamente en macrófagos. Su principal función es la de fagocitar, es decir, capturar y digerir partículas sólidas<sup>26</sup>.

### **Plaquetas**

Las plaquetas son células pequeñas, redondas y sin núcleo, cuya función principal es mantener la integridad vascular. Al igual que el resto de las células del organismo las plaquetas tienen una membrana fosfolipídica que está surcada por una serie de estructuras glucoproteicas (glucocálix) que son esenciales para su funcionamiento. La mayoría de las plaquetas se encuentran en el torrente sanguíneo y actúan en la hemostasia iniciando la cascada de los factores de coagulación; un porcentaje pequeño se localiza en el hígado y el bazo. La supervivencia de las plaquetas es de alrededor de 7 a 9 días<sup>26,27</sup>. El valor cuantitativo normal se encuentra entre 250 000 y 450 000 plaquetas/ $\text{mm}^3$ <sup>28</sup>.

### **Intervalo de referencia**

El intervalo de referencia (IR) denominado también rango de referencia se define por límites que se obtienen a partir de mediciones en una población de referencia para una prueba en particular. Cada laboratorio debe establecer los intervalos de referencia de las magnitudes biológicas considerando tanto los factores que pueden influir en estos como el método empleado para realizar la prueba, de modo que los resultados de un individuo puedan expresarse e interpretarse en relación con una población comparable, aparentemente normal<sup>28</sup>.

El laboratorista debe definir cuidadosamente la población sana y reclutar sujetos representativos que cumplen con los criterios para desarrollar un IR. La definición puede, por ejemplo, excluir a los fumadores, las mujeres que toman anticonceptivos orales y las personas que usan medicamentos recetados o de venta libre específicos. El número de hombres debe ser igual al de mujeres, y los sujetos sanos elegidos deben coincidir con la demografía de la población de la institución en términos de edad y tasa<sup>29</sup>.

En la actualidad, la evaluación del recuento sanguíneo y la morfología junto con importantes estudios auxiliares son esenciales para el diagnóstico preciso de los trastornos hematológicos y el control de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento<sup>3</sup>. Los factores que influyen en los valores de los parámetros hematológicos son diversos. Estos incluyen los que se pueden estandarizar como la técnica y el momento de la extracción de sangre, el transporte y almacenamiento de muestras, la postura del sujeto cuando se toma la muestra, la actividad física previa y el grado de deambulaci3n, es decir, si el sujeto est3 confiado a la cama o no; adem3s, las mediciones tambi3n est3n sujetas a la variaci3n en los m3todos anal3ticos utilizados<sup>28</sup>.

Existen otros factores que constituyen variables inherentes m3s problem3ticas que se deben reconocer al establecer valores de referencia, que incluyen el g3nero, la edad, la ocupaci3n, la constituci3n corporal, los antecedentes gen3ticos, as3 como la adaptaci3n a la dieta y al medio ambiente (especialmente la altitud). Para construir rangos fisiol3gicamente normales es necesario asegurarse de que los sujetos est3n presuntamente sanos y no tengan deficiencias nutricionales, infecciones agudas o cr3nicas, entre otras condiciones. Cada laboratorio deber3a establecer un banco de datos de intervalos de referencia (IR) que tenga en cuenta las variables mencionadas y el m3todo de prueba, de modo que el resultado de un individuo pueda expresarse e interpretarse en relaci3n con una poblaci3n comparable aparentemente normal, en la medida en que lo normal pueda ser definido<sup>28</sup>.

## **Factores que influyen en los componentes de los gl3bulos rojos**

### **Edad**

Existe una variaci3n considerable en el recuento de gl3bulos rojos y la hemoglobina en diferentes per3odos de la vida y tambi3n hay fluctuaciones transitorias, cuya importancia a menudo es dif3cil de evaluar. Al nacer, la hemoglobina es m3s alta que en cualquier per3odo posterior. Inmediatamente despu3s del nacimiento los gl3bulos rojos son superiores a  $6,0 \times 10^{12}/L$  y los valores de hemoglobina por encima de 20,0 g/dL. Un hematocrito superior a 65% se encuentra con frecuencia cuando el pinzamiento del cord3n se retrasa y la sangre de la placenta y la arteria umbilical vuelve a entrar en la circulaci3n del beb3. Hay fluctuaciones r3pidas en el recuento sangu3neo de reci3n nacidos, lactantes y ni3os mayores. Los rangos de referencia para beb3s prematuros var3an con la edad gestacional<sup>28</sup>.

Después del período posnatal inmediato, la hemoglobina cae abruptamente hasta alcanzar valores mínimos alrededor del segundo mes. Los glóbulos rojos y el hematocrito también disminuyen, aunque de forma menos pronunciada, y las células pueden volverse microcíticas con el desarrollo de una deficiencia de hierro. Se producen cambios en la HCM, la CHCM y el VCM desde el recién nacido hasta la primera infancia. Durante la infancia la hemoglobina y los glóbulos rojos aumentan gradualmente hasta que en la pubertad alcanzan niveles casi de adultos<sup>28</sup>.

### **Sexo**

Los límites normales más bajos para la hemoglobina (es decir, 2 desviaciones estándar por debajo de la media) generalmente se toman como 13,0 g/dL para hombres y 12,0 g/dL para mujeres. Los niveles en las mujeres tienden a ser significativamente más bajos que en los hombres, en parte debido a una influencia hormonal sobre la hematopoyesis y, posiblemente, a una deficiencia subclínica de hierro en las mujeres. No está claro hasta qué punto la menstruación es un factor significativo porque una pérdida de hasta 100 mL de sangre con cada período puede conducir a una depleción de hierro sin causar anemia<sup>28</sup>.

### **Embarazo**

En el embarazo normal, hay un aumento de la actividad eritropoyética y un aumento simultáneo del volumen plasmático, que en general da como resultado una disminución progresiva de hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos rojos. Hay un ligero aumento del VCM durante el segundo trimestre. La ferritina sérica disminuye al principio del embarazo y, por lo general, permanece baja durante el embarazo, incluso cuando se administra un suplemento de hierro. Los parámetros hematológicos vuelven a la normalidad aproximadamente una semana después del parto<sup>28</sup>.

### **Etnia**

La Hb es 0,5 – 1,0 g/dL más baja en los estadounidenses de raza negra que en los blancos socialmente comparables<sup>28</sup>.

### **Ejercicio**

El rendimiento atlético óptimo depende del funcionamiento adecuado de muchos órganos, incluida la sangre. Varios parámetros hematológicos pueden verse influenciados por la

actividad física, incluidos los recuentos de células sanguíneas y los mecanismos de coagulación. Por ejemplo, los atletas de resistencia pueden desarrollar la llamada "anemia deportiva", que se cree que es el resultado de un aumento del volumen plasmático<sup>28</sup>.

Los atletas de resistencia también pueden tener niveles reducidos de hierro y ferritina séricos, posiblemente asociados con la pérdida de hierro en el sudor. Por el contrario, en los velocistas que requieren una breve ráfaga de actividad muscular muy intensa, hay un aumento transitorio en los glóbulos rojos en  $0,5 \times 10^{12}/L$  y en la hemoglobina en 1,5 g/dL, en gran parte debido a una reducción en el volumen plasmático y a un menor grado en el reingreso de células a la circulación previamente secuestradas en el bazo. Los efectos del ejercicio deben distinguirse de una forma de hemólisis conocida como "anemia del corredor" o "hemoglobinuria de marcha", que se produce como resultado de los golpes de los pies en el suelo<sup>28</sup>.

### **Postura**

Existe una alteración pequeña pero significativa en el volumen plasmático con un aumento de la hemoglobina y el hematocrito a medida que la postura cambia de estar acostado a sentado, especialmente en mujeres; por el contrario, cambiar de caminar a estar acostado da como resultado una disminución del 5-10% en la hemoglobina y el hematocrito. La diferencia en la posición del brazo durante la toma de una muestra de sangre venosa ya sea por debajo de la aurícula o a su mismo nivel, también puede afectar el hematocrito. Estos aspectos resaltan la relevancia de utilizar un método estandarizado para la extracción de sangre, aunque esto no es necesariamente factible en la práctica habitual<sup>28</sup>.

### **Variación diurna y estacional**

Los cambios en la hemoglobina y el recuento de glóbulos rojos durante el transcurso del día suelen ser leves, alrededor del 3%, con cambios insignificantes en el VCM y HCM. Sin embargo, los recuentos de reticulocitos pueden variar en un 20%<sup>28</sup>.

### **Altitud**

El efecto de la altitud es reducir el volumen plasmático, aumentar tanto la hemoglobina y el hematocrito como el número de glóbulos rojos circulantes, con una disminución del VCM. La magnitud de la policitemia depende del grado de hipoxemia. Estos aumentos

parecen ser el resultado de un aumento de la eritropoyesis secundaria al estímulo hipóxico y la disminución del volumen plasmático que se produce a grandes altitudes<sup>28</sup>.

### **Factores que influyen en el recuento de leucocitos**

Al nacer, el recuento total de leucocitos es alto con predominio de los neutrófilos, que alcanzan un pico de  $\sim 13,0 \times 10^9/L$  en 6 a 8 h para los recién nacidos de  $> 28$  semanas de gestación y 24 h para los que nacieron antes de las 28 semanas. El recuento luego cae a  $\sim 4,0 \times 10^9/L$  durante las próximas semanas y luego se estabiliza. Los linfocitos disminuyen durante los primeros tres días de vida, a menudo hasta un nivel bajo de  $\sim 2,0 - 2,5 \times 10^9/L$ , y luego se elevan hasta el décimo día; después de este tiempo, siendo la célula predominante (hasta alrededor del 60%) hasta el quinto al séptimo año, cuando predominan los neutrófilos. A partir de esa edad, los niveles son los mismos que los de los adultos. También hay ligeras diferencias según el sexo; el recuento total de leucocitos y de neutrófilos pueden ser ligeramente más altos en las niñas que en los niños y en las mujeres que en los hombres. En las mujeres los recuentos disminuyen después de la menopausia, por lo que tienden a ser más bajos que en los hombres de edad similar<sup>28</sup>.

No existe una variación diurna clara, pero los recuentos mínimos se encuentran en la mañana (sujeto en reposo) y durante el transcurso de un día puede haber diferencias del 14% para el recuento de glóbulos blancos, el 10% para los neutrófilos, el 14% para los linfocitos y 20% para eosinófilos. La actividad aleatoria puede aumentar ligeramente el recuento y el ejercicio intenso provoca aumentos de hasta  $30 \times 10^9/L$ , en parte debido a la movilización de neutrófilos marginados y cambios en los niveles de cortisol. Una gran cantidad de linfocitos y monocitos también ingresan al torrente sanguíneo durante el ejercicio intenso, sin embargo, también ha habido informes de neutropenia y linfopenia en atletas que realizan ejercicio extenuante<sup>28</sup>.

La inyección de epinefrina (adrenalina) provoca un aumento en el número de todos los tipos de leucocitos (y plaquetas), posiblemente reflejando la extensión del reservorio de células sanguíneas maduras presentes no solo en la médula ósea y el bazo, sino también en otros tejidos y órganos del cuerpo. Es posible que la emoción provoque un aumento en el recuento de leucocitos de forma similar. Una linfocitosis transitoria con la inversión del cociente de neutrófilos: linfocitos ocurre en adultos con estrés físico o trauma<sup>28</sup>.

Un aumento moderado de leucocitos, de hasta  $15 \times 10^9/L$  es común durante el embarazo, debido a un aumento en el recuento de neutrófilos, con el pico en el segundo trimestre. El recuento vuelve a los niveles anteriores al embarazo aproximadamente una semana después del parto<sup>28</sup>.

En los individuos de ascendencia africana existe una tendencia a la inversión del cociente de neutrófilos: linfocitos, lo cual se debe a factores genéticos más que ambientales. También se han observado recuentos de glóbulos blancos y neutrófilos significativamente más bajos en africanos y afrocaribeños que viven en Gran Bretaña y en muchos países africanos. La "neutropenia étnica benigna" ocurre en hasta el 5% de los afroamericanos y se define como un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  sin una causa manifiesta o complicaciones<sup>28</sup>.

### **Factores que influyen en el recuento de plaquetas**

Existe una ligera variación diurna en el recuento de plaquetas de alrededor del 5%; esto ocurre durante el transcurso de un día, así como de un día para otro. Dentro del amplio rango de referencia normal, existen algunas diferencias étnicas; en afrocaribeños y africanos sanos los recuentos de plaquetas pueden ser en promedio un 10-20% más bajos que en los europeos que viven en el mismo entorno. También hay una diferencia de género; las mujeres tienen un recuento de ~20% más alto que los hombres, sin embargo, en el momento de la menstruación las mujeres pueden presentar una disminución de los valores. El ejercicio vigoroso conlleva a un aumento de 30 a 40% en el recuento de plaquetas, con un mecanismo similar al de los leucocitos. En el primer año después del nacimiento, el rango de referencia para este parámetro es más alto que en los adultos<sup>28</sup>.

### **Efectos del fumar sobre los valores de referencia normales hematológicos**

Tanto el tabaquismo activo como el pasivo tienen un efecto significativo sobre muchos valores de referencia normales hematológicos. Algunos efectos pueden ser transitorios y su gravedad varía entre los individuos, así como según la cantidad de cigarrillos fumados. Fumar  $\geq 10$  cigarrillos al día dan como resultado un ligero aumento de hemoglobina, hematocrito y VCM. Probablemente esto se deba en parte a la acumulación de carboxihemoglobina en la sangre junto con una disminución del volumen plasmático. Después de un solo cigarrillo, el nivel de carboxihemoglobina aumenta en

aproximadamente un 1% y, en los fumadores empedernidos, la carboxihemoglobina puede constituir ~ 4 - 5% de la hemoglobina total<sup>28</sup>.

El recuento de glóbulos blancos aumenta, en gran parte como resultado de un aumento de los neutrófilos, incluso la función de estos también puede verse afectada. Fumar puede causar un aumento de los linfocitos CD4 positivos y del recuento total de linfocitos. Además, los fumadores tienden a tener recuentos de plaquetas más altos que los no fumadores, pero los recuentos disminuyen rápidamente al dejar de fumar<sup>28</sup>.

Por otra parte, otros factores como el tipo de muestra, es decir, si es capilar, venosa o arterial, y el tiempo que transcurre desde la extracción de la muestra hasta su procesamiento, también pueden influir en los valores de algunos parámetros de la biometría hemática. En este sentido, los valores de sangre capilar pueden ser 15-20% más altos en comparación con los de sangre venosa; el recuento de leucocitos suele ser más bajos en las muestras de sangre arterial; el volumen medio de plaquetas permite un resultado exacto solo si se mide en las primeras dos a seis horas después de obtener la muestra, y la CHCM aumenta cuando las muestras son almacenadas durante largos períodos de tiempo<sup>6</sup>. Es evidente que la correcta interpretación del hemograma evita la indicación de otros estudios, evitando gastos y minimizando la invasividad con el paciente<sup>30</sup>.

La información descrita previamente confirma el hecho de que, para establecer un diagnóstico certero y, por lo tanto, una terapia efectiva, el clínico debe interpretar los resultados informados en el hemograma teniendo en consideración las variables que pudiesen afectar los recuentos celulares del paciente, muchas de las cuales habitualmente no son informadas al laboratorio.

## **CAPÍTULO II. METODOLOGÍA**

El proceso de esta investigación se desarrolló según las siguientes pautas metodológicas:

**Nivel:** el nivel de este estudio fue exploratorio, ya que se desarrolló a partir de la recopilación y selección de información de naturaleza científica y carácter clínico que aborda el tema de esta investigación, es decir, la influencia que tienen numerosos factores sobre los intervalos de referencia hematológicos. De la información seleccionada se analizaron los datos relevantes.

**Diseño:** es de tipo documental, ya que la investigación consistió en la búsqueda de fuentes digitales publicadas en internet. Tras realizar una lectura inicial y evaluativa de los documentos recopilados, se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión señalados en este estudio. Los datos relevantes registrados en las fuentes escogidas se utilizaron para realizar un desarrollo amplio y profundo del tema en el que se analizó e interpretó la información recolectada.

**Corte:** según la secuencia temporal este estudio fue transversal debido a que se ejecutó en un período de tiempo determinado, desde mayo 2020 hasta marzo de 2021, para lo cual se recopiló la información publicada en línea.

**Enfoque:** de acuerdo con la cronología de los hechos se basó en una investigación retrospectiva, ya que se analizaron los resultados y conclusiones de trabajos que incluyeron datos obtenidos en eventos que antecedieron a la ejecución de este proyecto de revisión.

**Método:** se aplicó el método inductivo, es decir, que a partir de los resultados reportados en cada estudio particular se obtuvieron conclusiones generales, distinguiéndose cuatro pasos esenciales: búsqueda, análisis, exclusión y selección. En el trayecto desde lo simple a lo más complejo se aplicó el método analítico para lograr la síntesis de la información, que permitió una mejor interpretación de su estructura.

**Técnicas e instrumentos de recolección:** para dar respuesta a las preguntas planteadas en esta investigación se aplicó la técnica de resolución de problemas, para lo cual, se llevó a cabo una revisión bibliográfica con base en la búsqueda de información confiable y actualizada publicada en la Web, que incluyó la consulta tanto de páginas de bases de datos disponibles y descarga de artículos científicos de impacto regional, nacional e internacional, como de páginas que facilitaron el acceso a datos oficiales. Se realizó una

valoración científica de los documentos recopilados y el instrumento incluyó un registro descriptivo del tema investigado.

### Población y muestra

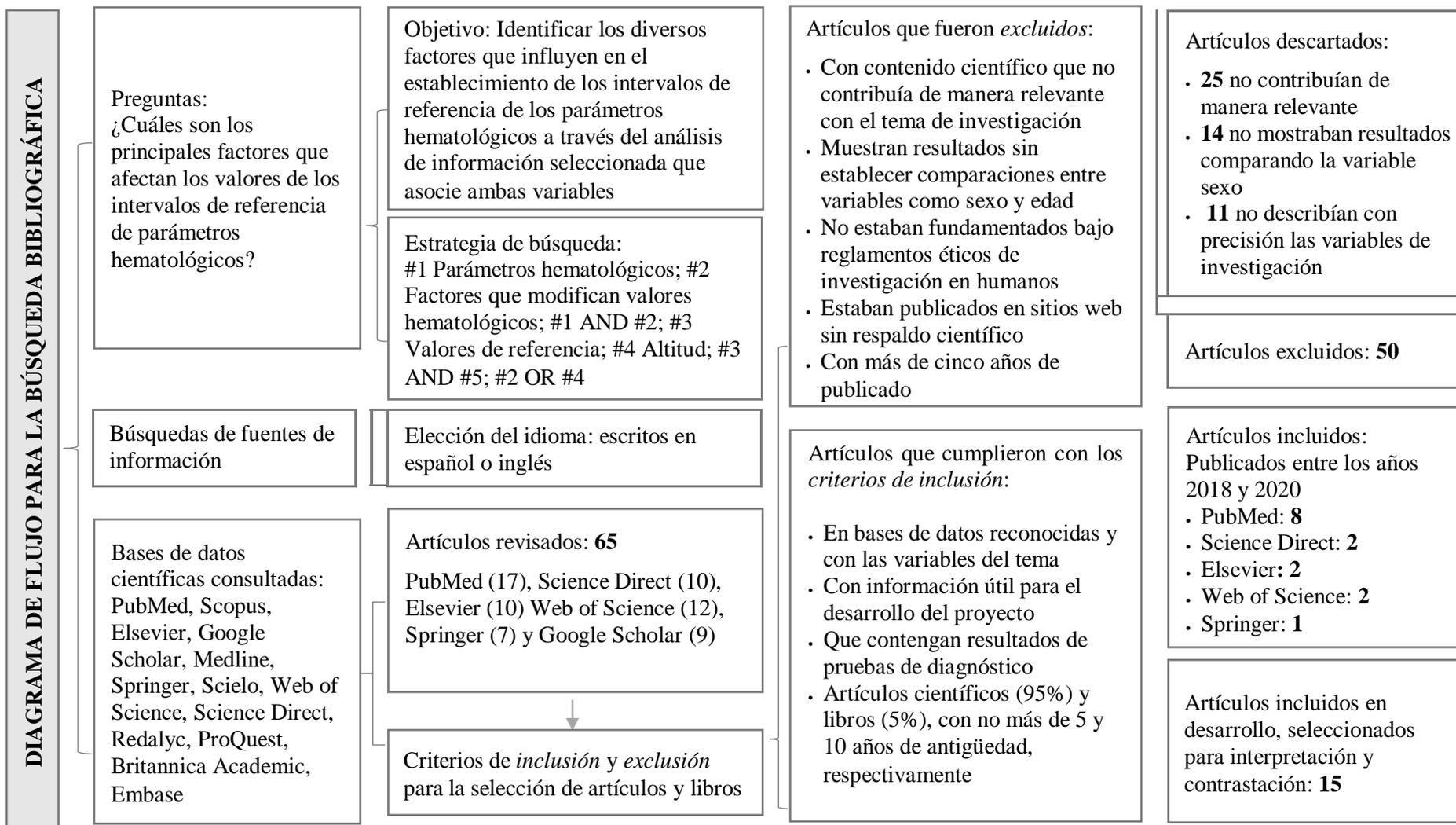
La población de este estudio estuvo conformada por 65 artículos científicos publicados desde el año 2015 hasta la actualidad. Se abordó información referente a los factores que afectan los intervalos de referencia de parámetros hematológicos, publicados en revistas indexadas en base de datos regionales y de impacto mundial como PubMed (17), Science Direct (10), Elsevier (10) Web of Science (12), Springer (7) y Google Scholar (9).

La muestra quedó conformada por 15 artículos científicos leídos minuciosamente: PubMed (8), Science Direct (2), Elsevier (2), Web of Science (2), Springer (1), los cuales fueron seleccionadas mediante criterios de inclusión aplicados al contenido bibliográfico poblacional. Se descartaron 50 publicaciones que no contribuían de manera relevante (25), no mostraban resultados comparando la variable sexo (14), no describían con precisión las variables de investigación (11) (Ilustración 1).

Criterios de inclusión: considerados para la selección de los documentos se basaron en archivos escritos en los idiomas inglés o español, representados por: artículos digitales documentales, descriptivos o experimentales publicados en revistas científicas indexadas en bases de datos reconocidas mundialmente de los últimos cinco años; y libros en digital o en físico, con una antigüedad de no más de diez años. La búsqueda estuvo enfocada en las palabras clave: intervalos de referencia, parámetros hematológicos y factores que afectan su determinación.

Los artículos científicos y las revisiones bibliográficas cuyo contenido científico no contribuía de manera relevante con el tema de investigación y los que no estaban fundamentados bajo reglamentos éticos de investigación en humanos fueron *excluidos*, así como aquellos que estuviesen publicados en sitios web sin respaldo científico o representaban un costo monetario.

**Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información**



## Variables de estudio

- Variable independiente: factores biológicos y no biológicos
- Variable dependiente: intervalos de referencia de parámetros hematológicos

## Fases del procedimiento de la investigación

Fase I. Introducción: se estructuró a partir de la información científica relevante publicada hasta octubre de 2020, en idioma inglés y español, recopilada con un criterio de búsqueda de acuerdo con las variables de estudio referente a los factores que afectan los intervalos de referencia de parámetros hematológicos. Se redactó el planteamiento del problema y el objetivo general. La búsqueda se realizó por medio de los criterios de extracción de datos utilizando interfaces de búsqueda simple. Se utilizaron fuentes bibliográficas con apoyo científico de la Web como PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar, Medline, Springer, Scielo, Web of Science, Science Direct, Redalyc, ProQuest, Britannica Academic, Embase, y repositorios institucionales o textos de la biblioteca de la Universidad Nacional del Chimborazo. Se utilizaron los operadores booleanos AND, OR y NOT.

Fase II. Metodología de la investigación: fue planteada en función de la búsqueda, estudio, selección y comparación de artículos científicos relacionados con la temática de estudio. La elección de la muestra se realizó mediante una lectura comprensiva de la información obtenida de fuentes de confiables, aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos. A través de un análisis crítico se contrastó y se seleccionó la información construyendo el diagrama de flujo.

Fase III. Desarrollo: se usó una estructura organizativa mediante la comparación de resultados tomando en cuenta las variables de estudio, así como los autores, año de publicación e información de mayor relevancia para la investigación.

Consideraciones éticas: la presente investigación no afectó la integridad del ser humano, ya que fue de tipo documental; además, se verificó que los documentos revisados estuviesen fundamentados en modelos y reglamentos bioéticos. Por otra parte, en la elaboración de este documento se cumplieron las normas éticas establecidas que salvaguardan la propiedad intelectual de los autores, con respecto a sus teorías y procedimientos, citando correctamente toda la información consultada.

### **CAPÍTULO III. DESARROLLO**

En numerosos estudios realizados en individuos presumiblemente sanos, los investigadores muestran que existen diversos factores como el sexo, edad y etnia, lugar donde viven (ubicación geográfica), entre otros que influyen en los IR hematológicos<sup>31-45</sup>.

#### **Intervalos de referencia de parámetros hematológicos establecidos en poblaciones de diferentes ubicaciones geográficas**

En el diagnóstico de anemia se requieren valores de referencia de la concentración de hemoglobina los cuales con la altitud entre varias poblaciones humanas. En este sentido, Gassmann *et al.*<sup>31</sup>, establecieron dichos valores en base a datos publicados de residentes que viven a diferentes altitudes, mediante la aplicación de metaanálisis y regresiones múltiples, cuyos resultados muestran que la magnitud del aumento de la hemoglobina varía entre las regiones analizadas y entre los grupos étnicos dentro de una región, encontrando un incremento de 1 g/dL/1000 metros (m.) en residentes de los Andes, el cual es mayor al de todas las demás regiones del mundo (0,6 g/dL/1000 m.). No realizaron análisis de datos para bebés, niños y mujeres embarazadas porque fueron incompletos. Los autores señalan que para establecer un diagnóstico confiable de la anemia y la eritrocitosis en los residentes de gran altitud se requieren valores de referencia individuales entre grupos étnicos.

En la tabla 3 se muestran los IR determinados para los parámetros hematológicos hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, VCM, HCM, CHCM, recuento de glóbulos blancos y recuento de plaquetas en estudios realizados en regiones ubicadas a diferentes altitudes. Estos IR fueron establecidos de acuerdo con las pautas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés Clinical and Laboratory Standards Institute) según el documento C28-A3<sup>19</sup>.

La investigación realizada por Siraj *et al.*<sup>32</sup>, cuyo propósito fue definir los IR hematológicos para adultos (de 18-49 años) sanos en Asmara (con una altitud de 2230 msnm) y además determinar si los intervalos utilizados actualmente representan a la población adulta de la ciudad, comparándolos con los resultados de estudios similares realizados en países seleccionados de África, arrojó una diferencia significativa entre hombres y mujeres en todos los IR para los analitos hematológicos evaluados excepto para el VCM, el recuento de glóbulos rojos y plaquetas, señalando que todos fueron más altos en hombres que en mujeres, excepto para el recuento de plaquetas que fueron más bajos en

hombres. Además, los resultados indicaron que los IR utilizados actualmente no representan la población de Asmara y difieren tanto de los recomendados por el ministerio de salud de Eritrea como de aquellos obtenidos en estudios realizados en otras partes de África, por lo cual, los autores resaltan la importancia de establecer IR apropiados para un conjunto extendido de índices en la población adulta en Asmara y en otros países africanos.

Gachie *et al.*<sup>33</sup>, en su estudio determinaron los intervalos de referencia hematológicos para una población de adultos (19-55 años) y adolescentes (13-18 años) del condado de Nakuru, con una altitud de 1850 msnm, y reportaron en relación con el sexo una diferencia significativa de los índices de referencia del recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito, así como de CHCM (no se muestra en la tabla), teniendo los hombres valores más altos que las mujeres, tanto en el grupo de adultos como de adolescentes. Con respecto a la edad, también observaron diferencias estadísticas para los mismos parámetros, pero solo en el sexo masculino, teniendo los hombres adultos valores más altos que los adolescentes masculinos. Los valores absolutos de leucocitos fueron similares entre los grupos de estudio. En cuanto al recuento absoluto de plaquetas, en ambos grupos de edades los valores de referencia fueron significativamente más altos para las mujeres que para los hombres. Los investigadores expresaron la necesidad de valores de intervalos de referencia hematológicos locales, ya que los determinados resultaron ser más bajos que los utilizados por los médicos en Kenia y también en el condado de Nakuru.

En un trabajo realizado por Yang *et al.*<sup>13</sup>, se establecieron los IR para la concentración de hemoglobina, y los recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de 1145 agricultores y pastores tibetanos adultos sanos (467 hombres y 678 mujeres) que han vivido a una altitud de 4100 a 5280 msnm en Kangma, Tíbet, durante mucho tiempo. Los participantes fueron agrupados en rangos de edades: 18-39, 40-59 y 60-80 años. Los IR de los parámetros en los hombres se mantuvieron estables en la edad adulta, por lo que no fue necesario agruparlos por edad; sin embargo, en las mujeres de 18 a 39 años los IR de hemoglobina y del recuento de glóbulos rojos fueron significativamente más bajos que los de las mujeres de 40 a 80 años, por lo que se presentaron en grupos. Los IR de hemoglobina, los recuentos de glóbulos rojos y glóbulos blancos en los hombres fueron significativamente más altos que en las mujeres, pero los IR del recuento plaquetario resultaron mayores en las mujeres. En comparación con los RI utilizados actualmente en

China, los de hemoglobina y del recuento de glóbulos rojos en Kangma fueron significativamente más altos, mientras que los IR del recuento de glóbulos blancos fueron similares y del recuento de plaquetas fue más bajo. Los autores mencionan que los IR que se utilizan actualmente en China pueden no ser aplicables a los agricultores y pastores adultos que viven en el Tíbet por encima de los 4100 m.

En una investigación realizada en 42.678 de voluntarios sanos de 16 a 85 años (24.406 hombres y 18.272 mujeres) de la ciudad de Yuxi, provincia de Yunnan, China a 1700 msnm desarrollada por Luo *et al*<sup>34</sup>. se establecieron los IR de los parámetros de las células sanguíneas y se observaron cambios continuos con la edad, que proporcionaron evidencia básica más precisa para el diagnóstico clínico y el tratamiento de enfermedades.

### **Intervalos de referencia de parámetros hematológicos específicos para niñas, niños y adolescentes según edad y/o sexo**

En hematología pediátrica, los IR que se informen deben considerar los cambios fisiológicos dinámicos y complejos asociados con el crecimiento y el desarrollo, incluida la eritropoyesis fetal a adulta, la maduración del sistema inmunológico y la pubertad<sup>35,36</sup>. En la actualidad, los IR de hematología pediátrica proporcionados por laboratorios clínicos a menudo se seleccionan de hojas de información del fabricante y/o publicaciones desactualizadas. Por lo cual, siguen existiendo brechas críticas en los IR de parámetros hematológicos pediátricos para las plataformas de laboratorio modernas lo cual constituye una fuente importante de errores<sup>37</sup>.

Los IR determinados para los parámetros hematológicos hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, VCM, HCM, CHCM, recuento de glóbulos blancos y recuento de plaquetas en estudios realizados en niñas, niños y adolescentes se muestran en las tablas 4 y 5.

El estudio realizado en cinco regiones (Zhengzhou, Anyang, Jiaozuo, Mianchi, y Xiping) en la provincia de Henan, China, por Zhang *et al*.<sup>38</sup>, en el que determinaron los IR específicos de analitos hematológicos en niños sanos distribuidos por edad y sexo, se analizaron 17 parámetros hematológicos en muestras de sangre de 1117 niños y 1047 niñas (total: 2164) de 1-7 años divididos en siete estratos de edad: 1 año (n = 166); 2 años (n = 244); 3 años (n = 253); 4 años (n = 426); 5 años (n = 447); 6 años (n = 428); y 7 años (n = 200). Las pruebas se realizaron en un contador automático (BC - 6800; Mindray,

Shenzhen). Se encontró que los IR de VCM, HCM, hemoglobina y hematocrito aumentaron con la edad, además, el recuento de plaquetas fue similar en niños y niñas menores de 7 años, sin embargo, disminuía con la edad. Los autores mencionan que los IR establecidos por edad y sexo podrían proporcionar una guía basada en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades pediátricas.

Los IR hematológicos en recién nacidos a término presuntamente sanos fueron determinados en un estudio desarrollado por Tiruneh *et al*<sup>39</sup>, para lo cual analizaron 151 muestras de sangre de cordón umbilical de 76 hembras y 75 varones nacidos en un hospital ubicado en la ciudad de Gondar (2133 msnm), estado regional de Amhara, al noroeste de Etiopía. Los análisis fueron realizados usando el analizador automático Sysmex KX-21N (Sysmex Corporation Kobe, Japón) y los IR hematológicos los recuentos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM se calcularon mediante los percentiles 2,5 y 97,5 de acuerdo con las pautas de los institutos de estándares de laboratorio clínico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros hematológicos de hombres y mujeres. Los investigadores señalan, además, que los IR hematológicos determinados fueron diferentes de otros estudios realizados en Nigeria, Irak, Pakistán, Nepal, Arabia Saudita e Irán, por lo que es necesario que cada centro de salud determine sus valores de referencia para un correcto diagnóstico clínico.

Bohn *et al*<sup>37</sup>. establecieron los IR específicos por edad y sexo para 25 parámetros hematológicos en la cohorte CALIPER de niños y adolescentes sanos, para lo cual analizaron 25 parámetros hematológicos en el Analizador de Hematología Sysmex XN-3000 de un total de 641 muestras de sangre de una población sana (desde el nacimiento hasta < 21 años). Calcularon los estándares de referencia específicos por edad y sexo según las pautas del CLSI. De los 25 analitos evaluados, 19 requirieron división por edad y siete fueron divididos por sexo, indicando que las diferencias específicas por edad y sexo coincidieron principalmente con el inicio de la pubertad. Los resultados mostrados por estos autores destacan el requerimiento de estratificación de los IR en niños y adolescentes sanos por edad y sexo debido al perfil hematológico dinámico observado.

**Tabla 3.** Intervalos de referencia de parámetros hematológicos establecidos en poblaciones de diferentes ubicaciones geográficas.

	Siraj <i>et al.</i> <sup>32</sup> , 2018		Gachie <i>et al.</i> <sup>33</sup> , 2018				Yang <i>et al.</i> <sup>13</sup> , 2020			Luo <i>et al.</i> <sup>34</sup> , 2020	
Ciudad- País/Altitud (msnm)	Asmara-Eritrea/ <b>2230</b>		Nakuru-Kenia/ <b>1850</b>				Tíbet-China/ <b>de 4100 a 5280</b>			Yunnan-China/ <b>1700</b>	
Equipo usado en el análisis	Beckman Coulter: AU 480 Chemistry System		Analizador hematológico automático (Quinttus, Boule Medical AB, Spånga, Sweden)				Analizador hematológico automático Mindray BC- 3000 plus (Shenzhen Mindray® Bio-Medical Electronics Co., Ltd.)			Analizador de células sanguíneas XN-9000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japón)	
Pautas/ percentil	CLSI (C28-A3) /2,5 y 97,5										
Población de estudio	M 295	F 296	M 128	F 113	M 252	F 134	M 467	F 678		M 24.406	F 18.272
Edad (años)	18-49		13-18		19-55		18-78	18-39	40-80	16-85	
Hb (g/dL)	12,6-17,8	12,5-17,6	12,2-18,0	10,7-15,7	12,1-17,3	10,4-15,8	15,0-23,6	10,7-17,7	11,0-19,7	142,00-186,00	117,00-159,00
Hto (%)	40,5-55	37,9-52	39,6-53,0	29,0-54,8	32,7-53,3	28,6-43,1	-	-	-	43,00-54,00	36,40-47,40
RGR (10 <sup>12</sup> /L)	4,2-6,07	4-5,2	4,0-6,4	3,5-6,1	5,0-5,9	4,6-5,5	4,31-6,42	3,73-5,48	3,90-5,75	4,61-6,20	4,14-5,49
VCM (fl)	85,7-100	85,5-100	65,5-106,3	59,6-109,0	76,1-94,5	68,0-104,2	-	-	-	38,00-50,60	38,20-49,60
HCM (pg)	28-33	26,5-32,6	23,4-34,0	19,6-30,5	16,6-40,5	18,6-39,6	-	-	-	-	-
CHCM (g/dL)	30,4-33,7	30-33,7	29,4-35,6	23,5-31,9	29,1-35,9	29,2-35,8	-	-	-	-	-
RGB (10 <sup>9</sup> /L)	3,7-9,3	3,3-8,9	2,8-8,2	2,5-7,7	2,6-8,0	2,5-7,9	3,70-9,54	3,20-8,70		4,13-10,35	3,65-9,59
Rpl (10 <sup>9</sup> /L)	128,4-318,4	145,4-351,6	107,0-405,0	97,0-430,0	104,0-436,0	96,3-433,6	90,27-287,0	94,65-313,00		119,00-317,00	137,00-362,00

M: masculino; F: femenino; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; RGR: recuento de glóbulos rojos; VCM: volumen celular medio; HCM: hemoglobina celular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; RGB: recuento de glóbulos blancos; Rpl: recuento de plaquetas.

**Tabla 4.** Intervalos de referencia de la concentración de hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media para niñas, niños y adolescentes específicos por edad y/o sexo.

Autores/Grupos de edades (años)	Hb (g/dL)		Hto (%)		RGR (10 <sup>12</sup> /L)		VCM (fl)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)		
Zhang <i>et al.</i> <sup>38</sup> , 2019	N = 2164 (M = 1117, F = 1047)												
1 año	9,62-14,3		29,87-42,95		3,85-5,67		60,25-85,92		17,92-28,76		29,73-34,68		
2 años	9,71-15,89		31,73-47,7		4,09-6,06		61,66-85,6		18,09-29,08		30-35,1		
3 años	11,03-15,5		33,23-45,43		4,14-5,73		74,69-88,17		24,25-29,5		31,53-34,8		
4 años	11,5-15,7		34,66-48,33		4,13-5,76		75,83-88,59		24,76-29,5		31,7-35		
5 años	11,7-16,3		34,72-50,04		4,19-5,96		77,02-89,54		25,6-30,18		31,82-35		
6 años	11,8-15,83		34,8-48,05		4,15-5,72		76,35-89,88		25,3 -30		31,82-35,2		
7 años	11,95-15,25		34,91-45,43		4,21-5,53		76,31-90,68		25,9-30,5		32,13-35,66		
Tiruneh <i>et al.</i> <sup>39</sup> , 2020	N = 151 (M = 75, F = 76)												
Recién nacidos	13,3-19,6		39,4-58,1		3,69-5,47		91,6-113,2		30,48-38,02		31,48-36,5		
Bohn <i>et al.</i> <sup>37</sup> , 2020	N = 641												
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
	0 - <1	9,34-12,9	9,34-12,9	27,6-38,8	27,6-38,8	3,00-5,18	3,05-4,85	72,0-98,6	72,0-98,6	23,5-34,0	23,5-34,0	31,9-35,2	31,9-35,2
	1 - <4	10,0-13,2	10,0-13,2	31,0-38,8	31,0-38,8	3,90-4,96	3,90-4,96	73,5-84,1	73,5-84,1	23,5-28,2	23,5-28,2	31,0-34,5	31,0-34,5
	4 - <14	11,2-14,1	11,2-14,1	34,3-42,6	34,3-42,6	4,14-5,14	3,95-5,00	77,6-91,0	77,4-92,1	25,1-30,3	25,1-30,3	31,0-34,5	31,0-34,5
14 <21	12,9-16,7	11,2-15,1	39,4-49,5	35,3-45,4	4,26-5,74	3,98-5,40	79,5-95,4	79,5-95,4	25,6-32,0	25,6-32,0	31,0-34,5	31,0-34,5	

M: masculino; F: femenino; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; RGR: recuento de glóbulos rojos; VCM: volumen celular medio; HCM: hemoglobina celular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

**Tabla 5.** Intervalos de referencia de los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas para niñas, niños y adolescentes específicos por edad y/o sexo.

Autores/Grupos de edades (años)		RGB (10 <sup>9</sup> /L)		Rpl (10 <sup>9</sup> /L)	
Zhang <i>et al.</i> <sup>38</sup> , 2019		N = 2164 (M = 1117, F = 1047)			
1 año		5,90-18,93		224,58-697,16	
2 años		5,02-14,34		190,13-551,75	
3 años		5,45-15,59		218,35-519	
4 años		5,64-15,97		208,55-531,05	
5 años		5,45-15,43		205-532,4	
6 años		5,34-14,57		197,45-468,83	
7 años		5,23-14,05		208,07-463,88	
Tiruneh <i>et al.</i> <sup>39</sup> , 2020		N = 151 (M = 75, F = 76)			
Recién nacidos a término		7,64–22,16		132,7–413	
Bohn <i>et al.</i> <sup>37</sup> , 2020		N = 641			
Para RGB	Para Rpl	M	F	M	F
0 - <3	0 - <1	5,75-13,5	5,75-13,5	253-552	253-552
3 - <5	1 - 12	4,92-11,8	4,92-11,8	203-431	203-431
5 - 21	12 - <21	4,23-9,99	4,23-9,99	173-361	173-361

M: masculino; F: femenino; RGB: recuento de glóbulos blancos; Rpl: recuento de plaquetas.

## **Intervalos de referencia de parámetros hematológicos específicos para adultos sanos según el sexo**

En la tabla 6 se muestran los IR de varios parámetros hematológicos publicados en la literatura científica, que fueron establecidos en distintos países y mediante el uso de diferentes analizadores, siguiendo las pautas del CLSI y medidos según un método no paramétrico basado en los criterios CLSI EP28A-3C<sup>19</sup> para cada grupo de sexo. Se establecieron los límites de referencia inferior y superior (usando los valores de los percentiles 2,5 y 97,5, respectivamente) para cada parámetro.

En el estudio realizado por Al-Mawali *et al.*<sup>40</sup> en 2018 en el que se determinaron los IR de 17 índices hematológicos en una población Omaní de adultos sanos con edades de 18 a 69 años, y se analizaron estadísticamente los resultados realizando comparaciones por sexo, edad y grupo sanguíneo ABO, los investigadores reportaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en todas las edades ( $p < 0,05$ ) en el recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas y hematocrito plaquetario de los donantes sanos, y los hombres tuvieron valores medios más altos en el recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito que las mujeres; los demás parámetros del hemograma completo no mostraron diferencias significativas entre sexos, grupos de edad o grupos sanguíneos. Además, al comparar sus resultados con los IR que se usan actualmente en Omán, los autores indicaron que su estudio mostró que el límite de hemoglobina para hombres y mujeres resultó más bajo.

Bakrim *et al.*<sup>41</sup>, en su investigación realizada en el centro regional de transfusión de la región Tánger-Tetuán en Marruecos determinaron los IR hematológicos de voluntarios adultos (7930 hombres de 18 a 55 años y 7035 mujeres de 18 a 50 años), y observaron entre ambos sexos una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) para todos los parámetros hematológicos (recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, recuento de glóbulos blancos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos, recuento de plaquetas y volumen medio de plaquetas) excepto para los linfocitos ( $p = 0,552$ ). La comparación de sus resultados con los informados en poblaciones árabes, caucásicas y africanas exhibió diferencias significativas.

Por otra parte, los IR de parámetros hematológicos calculados por Florin *et al.*<sup>42</sup> en voluntarios sanos de los sexos masculino ( $n = 99$ ) y femenino ( $n = 100$ ) mostraron diferencias

estadísticamente significativas para 16 de los 24 parámetros determinados tanto para la cohorte femenina como masculina frente a la cohorte total. Según las puntuaciones z calculadas los investigadores consideran que, los IR específicos de género deben informarse para 10 parámetros (es decir, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, CHCM, recuento de glóbulos blancos y neutrófilos, % neutrófilos, % monocitos, recuento de plaquetas y recuento de reticulocitos). Este estudio se centró en el analizador de hematología XN. Los autores indicaron que los intervalos calculados diferían de manera significativa de los reportados por otros investigadores que emplearon el analizador XN, sin embargo, estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas, además, los resultados para el recuento de reticulocitos fueron mayores para XN en comparación con XE. En este estudio se evidenció un rango de referencia de reticulocitos más bajo en mujeres que en hombres, lo que puede reflejar la diferencia en los niveles de hemoglobina según el sexo y las respectivas tasas de regeneración eritroide.

En el establecimiento de IR para 18 parámetros del hemograma completo de rutina, así como 26 componentes de relevancia para la investigación clínica medidos en 1383 individuos (840 hombres y 543 mujeres) de la República de Corea y con edades entre 20 y 60 años, Jeon *et al.*<sup>43</sup> reportaron diferencias significativas entre hombres y mujeres para todos los componentes de rutina, excepto el volumen medio de plaquetas y el porcentaje de linfocitos. La mayoría de los parámetros de investigación también difirieron entre los sexos, pero se requirieron IR separados para hombres y mujeres solo para dos parámetros específicos (porcentaje de hemoglobina celular alta y porcentaje de glóbulos rojos hipercrómicos).

La investigación llevada a cabo por Fondoh *et al.*<sup>44</sup> cuyo propósito consistió en el cálculo de los IR hematológicos de 340 donantes de sangre voluntarios (202 hombres y 138 mujeres) con edades comprendidas entre 18 y 65 años del Servicio de Banco de Sangre del Hospital Regional Bamenda, Camerún, mostró que el recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito y HCM fueron significativamente mayores en hombres que en mujeres ( $p < 0,001$ ). La mediana de los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos, los recuentos absolutos de linfocitos y granulocitos para los hombres fueron significativamente más bajos que para las mujeres ( $p < 0,011$ ). Los autores de este trabajo proponen que se utilicen los IR hematológicos establecidos para la interpretación de los datos de laboratorio en el análisis clínico de los pacientes en Bamenda.

Moradinazar *et al.*<sup>45</sup> reportaron IR de 14 magnitudes hematológicas específicos por edad y sexo determinados en una población de adultos sanos de Ravansar, Irán, conformada por 3006 mujeres y 3512 hombres, además, evaluaron la influencia de determinados factores del estilo de vida. Los valores de referencia para algunos analitos mostraron diferencias significativas específicas de edad y sexo y fueron ligeramente diferentes en comparación con los determinados en otras poblaciones. Los sujetos que tenían una alta actividad física mostraron glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, monocitos y HCM con valores más elevados, pero glóbulos blancos más bajos; los fumadores actuales tenían niveles más altos de recuentos de glóbulos blancos y glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, HMC y VCM que los exfumadores y los no fumadores; además, hubo una asociación positiva significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y los glóbulos blancos, el ancho de distribución de los glóbulos rojos y los niveles de índice de plaquetas. Este estudio evidencia que los parámetros hematológicos están influenciados por factores como la edad, sexo y estilo de vida, la actividad física y el IMC. Además, las discrepancias en comparación con otros estudios de población sugieren que las diferencias étnicas específicas deben tenerse en cuenta al establecer los IR para los parámetros hematológicos.

El establecimiento de IR de las diversas magnitudes biológicas que se analizan en el laboratorio clínico es necesario para el diagnóstico, pronóstico y manejo de la enfermedad, así como para monitorear la respuesta al tratamiento y posibles reacciones adversas. Una de las pruebas más comúnmente solicitadas para evaluar el estado de salud y enfermedad es el hemograma completo, que incluye parámetros específicos que se utilizan ampliamente en la práctica clínica para ayudar en el diagnóstico de varias afecciones clínicas como anemia, leucemia e infección. Desafortunadamente, no se dispone de IR precisos de estos parámetros para todas las poblaciones<sup>46</sup>.

Como se ha mostrado, los IR de algunos parámetros hematológicos están influenciados por el sexo, la edad y diferentes factores como los sistemas de medición analítica empleados, además, existen variaciones en los reportados y los usados clínicamente en diversas partes del mundo<sup>40-45</sup>. Esto confirma la necesidad de que los laboratorios establezcan sus propios IR para los parámetros hematológicos de poblaciones locales, lo cual permitiría una mayor precisión en la interpretación de los análisis por parte de los clínicos, que mejoraría la calidad de la atención médica al evitar errores de diagnóstico.

**Tabla 6.** Intervalos de referencia de parámetros hematológicos para adultos sanos estratificados por sexo.

	Al-Mawali <i>et al.</i> <sup>40</sup> , 2018		Bakrim <i>et al.</i> <sup>41</sup> , 2018		Florin <i>et al.</i> <sup>42</sup> , 2020		Jeon <i>et al.</i> <sup>43</sup> , 2020		Fondoh <i>et al.</i> <sup>44</sup> , 2020		Moradinazar <i>et al.</i> <sup>45</sup> , 2020	
Ciudad-País	Mascate-Omán		Tánger, Tetuán-Marruecos		Flandes-Bélgica		Gyeonggi-do-Corea del Sur		Bamenda-Camerún		Ravansar -Iran	
Analizador hematológico usado	Sysmex XS-1000i y Cell-Dyn Sapphire		Sysmex KX21N®		Sysmex XN		ADVIA 2120i		Urit 3300		Beckman Coulter HmX	
Pautas/percentil	CLSI (C28-A3) /2,5 y 97,5											
Población de estudio	M 1879	F 323	M 7930	F 7035	M 99	F 100	M 840	F 543	M 202	F 138	M 3512	F 3006
Edad (años)	18 - 69		18 a 55	18 a 50	20 - 60		20 - 60		18 - 65		35 - 65	
RGR (10 <sup>12</sup> /L)	4,45-6,75	4,07-6,17	4,37-5,96	3,86-5,2	4,36-5,78	3,81-5,13	4,3-5,4	3,8-4,8	4,42-6,13	4,12-5,48	4,32-6,01	4,06-5,62
Hb (g/dL)	12,4-16,4	11-15,1	13-17,1	11-14,8	135-170	117-151	137-167	115-144	12,4-16,4	10,9-14,5	12,3-16,8	11,2-15,4
Hto (%)	0,36-0,47	0,33-0,43	38,3-50	33,5-43,9	39,9-51,0	35,4-46,1	39,7-48,8	34,6-42,6	37,0-49,8	32,8-44,2	35,4-47,0	32,3-42,9
VCM (fl)	62,5-88,5	62,5-88,5	77,4-94,2	75,1-94,7	83,7-95,8	83,3-98,5	84,7-96,9	82,9-95,5	68,2-93,3	71,6-92,7	65,3-90,1	64,1-89,6
HCM (pg)	20,81-31,2	20,81-31,2	25,2-32,3	24-32,3	27,8-32,6	27,1-33,1	29,2-33,4	27,7-32,5	22,4-31,6	23,1-30,5	22,11-32,9	21,7-32,9
CHCM (g/dL)	31-37,2	31-37,2	31,7-36	31,2-36	31,6-35,5	31,3-34,8	32,7-36,1	32,0-35,6	31,8-34,6	31,2-34,4	32,9-37,8	32,8-37,7
RGB (10 <sup>9</sup> /L)	2,79-8,09	2,79-8,09	4,1-10,8	4,1-10,7	3,64-8,46	3,80-9,39	3,9-8,9	3,6-8,2	3,0-8,2	3,6-8,3	4,1-9,3	4,1-9,3
RPla <sub>q</sub> (10 <sup>9</sup> /L)	146-347	164-368	145-338	150-378	143-325	175-343	163-324	176-337	140-346	148-367	161-337	174-363

M: masculino; F: femenino; RGR: recuento de glóbulos rojos; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; RGB: recuento de glóbulos blancos; RPla<sub>q</sub>: recuento de plaquetas.

## CONCLUSIONES

1. La evaluación con elevada precisión de una enfermedad y la mejora de la toma de decisiones del médico dependen en gran medida de la interpretación correcta de los hallazgos clínicos y de los IR de las pruebas de laboratorio, que en el ámbito hematológico son herramientas de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de afecciones, por lo que se requieren valores precisos y específicos determinados en una población de individuos sanos con características similares.
2. Los IR de las magnitudes biológicas incluidas las del hemograma o recuento completo de células sanguíneas en su mayoría pueden estar influenciados por diversas covariables como el sexo, edad, etnia, altitud, factores genéticos, estilo de vida, entre otros. En este particular, son numerosas las publicaciones científicas que muestran evidencias claras del efecto de diversos factores sobre los IR que establecen, así como de las diferencias que existen entre estos y los que se referencian en los laboratorios de sus ciudades, regiones o país, al igual que cuando se comparan con otros IR establecidos por cohortes a nivel mundial. Es por esta razón, que el CLSI y la IFCC C28-A3 han proporcionado pautas diseñadas para definir, verificar y establecer IR de manera sistémica.
3. En muchos países incluyendo Ecuador, la interpretación de los resultados de las pruebas para parámetros hematológicos y otras magnitudes biológicas de diversas áreas del laboratorio está basada en los IR que proporcionan los insertos de reactivos o manuales de instrumentos, y en algunos casos de publicaciones científicas, los cuales han sido obtenidos generalmente de poblaciones europeas o estadounidenses, y dadas las diferencias que existen entre poblaciones el uso de estos IR podría no garantizar la acertada interpretación de los datos para el diagnóstico y la toma de decisiones clínicas.

## **RECOMENDACIONES**

1. Se debe tener en cuenta la recomendación del CLSI (C28-A3) de que cada laboratorio clínico determine sus propios IR, en este caso los hematológicos, que sean específicos para la localidad o región particular y que permitan establecer tanto el diagnóstico clínico certero de una determinada enfermedad como el monitoreo seguro durante el proceso y su tratamiento de esta.
2. Desarrollar una línea de investigación institucional que aborde esta temática y que se socialice a los profesionales del área de la salud, especialmente a los laboratoristas, la importancia de la determinación de los IR haciendo énfasis en los múltiples factores que influyen en sus valores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lubin IM, Astles JR, Shahangian S, Madison B, Parry R, Schmidt RL, Rubinstein ML. Bringing the clinical laboratory into the strategy to advance diagnostic excellence. *Diagnosis* [Internet]. 2021 ene [citado 20 feb 2021]; dx-2020-0119:1-14. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dx-2020-0119/html>
2. Ngo A, Gandhi P, Miller WG (2017). Frequency that laboratory tests influence medical decisions. *The Journal of Applied Laboratory Medicine* [Internet]. 2017 ene [citado 10 sep 2020]; 1(4):410-4. Disponible en: <https://academic.oup.com/jalm/article/1/4/410/5587412>
3. Smock KJ. Examination of the blood and bone marrow. En: Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RM, Rodgers GM, editores. *Wintrobe's clinical hematology*. 14ª ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2018. p. 1-12.
4. Babadoko AA, Ibrahim IN, Musa AU, Usman N. Reproducibility of hematological parameters: Manual versus automated method. *Sub-Saharan African Journal of Medicine* [Internet]. 2016 abr-jun [citado 02 jun 2020]; 3(2):65-70 Disponible en [https://www.ssajm.org/temp/Sub-SaharanAfrJMed3265-947229\\_001547.pdf](https://www.ssajm.org/temp/Sub-SaharanAfrJMed3265-947229_001547.pdf)
5. Chhabra G. Automated hematology analyzers: Recent trends and applications. *J Lab Physicians* [Internet]. 2018 ene-mar [citado 12 jun 2020]; 10(1):15-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784285/pdf/JLP-10-15.pdf>
6. Celkan TT. What does a hemogram say to us? *Turk Pediatri Ars* [Internet]. 2020 nov [citado 15 dic 2020]; 55(2):103-16. Disponible en: <https://turkarchpediatr.org/en/what-does-a-hemogram-say-to-us-162214>
7. Parker ML, Adeli K. CSCC Working Group on Reference Interval Harmonization. Pediatric and adult reference interval harmonization in Canada: An update. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2018 dic [citado 22 jul 2020]; 57(1):57-60. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2017-0965/html>
8. Perich C, Minchinela J, Ricós C, Fernández P, Alvarez V, Domenech MV, *et al.* Biological variation database: structure and criteria used for generation and update. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2015 feb [citado 08 ago 2020]; 53(2):299-305. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2014-0739/html>
9. International Organization for Standardization ISO 15189. *Medical laboratories—Requirements for quality and competence*. 3rd ed. Geneva, 2012.

10. Özçürümez MK, Haeckel R. Biological variables influencing the estimation of reference limits. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2018 may [citado 11 ago 2020]; 78(5):337-45. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365513.2018.1471617>
11. Koscielniak BK, Charchut A, Wojcik M, Sztefko K, Tomasik PJ. Impact of fasting on complete blood count assayed in capillary blood samples. *Lab Med* [Internet]. 2017 sep [citado 02 jul 2020]; 48(4):357-61. Disponible en: <https://academic.oup.com/labmed/article/48/4/357/4159450>
12. Gogoleva O, Shchuplova EA. The influence of non-tuberculous mycobacteria on the interaction of opportunistic microorganisms with erythrocytes. *Folia Microbiol* [Internet]. 2020 abr [citado 13 ago 2020]; 65(2):417-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12223-019-00748-6>
13. Yang W, Zhao S, Liu D, Su G, Zhang D, Lagui, Deng Y, Guan X. Establishment of reference intervals for blood cell analysis of adult Tibetan farmers and herdsmen over 4100 meters above sea level in Tibet based on a health survey. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2020 sep [citado 11 oct 2020]; 21(3):223-31. Disponible en: [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2020.0006?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2020.0006?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
14. Castillo MI, Montenegro KE. Verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en población adulta mestiza, en un laboratorio privado de la ciudad de Quito [trabajo final de grado en Internet] Quito: Pontificia Universidad Católica de Quito; 2016 [citada 16 sep 2020]. 106 p. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/13745/Trabajo%20titulaci%c3%b3n%20Isabel%20Castillo%20Karen%20Montenegro.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Rivadeneira GA. Determinación de valores referenciales del conteo de leucocitos, eritrocitos y plaquetas, hematocrito y hemoglobina, en personas de edades comprendidas entre 18 y 25 años atendidos en el laboratorio clínico de la facultad de ciencias desde el año 2008 al 2012 [trabajo final de grado en Internet] Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2013 [citada 21 sep 2020]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2569/1/56T00336.pdf>
16. Mahmoodi M, Hajizadeh M, Rashidinejad H, Asadikaram G, Khaksari M, Seyedi N, *et al.* Survey of changes in complete blood count and red cell indices of whole blood incubated in vitro at different temperatures up to 48 hours. *J Ayub Med Coll*

- Abbottabad [Internet]. 2016 ene-mar [citado 28 oct 2020]; 18(1):14-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773962>
17. Higgins V, Nieuwesteeg M, Adeli K. Reference intervals: theory and practice. En: Clarke W, Marzinke MA, editores. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. Baltimore: Academic Press; 2020. p. 37-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012815499100003X>
  18. Norma Internacional IRAM-ISO 15189. “Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia”. 2014.
  19. Clinical Laboratory Standards institute. CLSI EP28-A3c Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. Approved Guideline – Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
  20. Sanz IM, Escuer MI, Diaz MAL, Meseguer NB, Kirchner MJA, Espartosa DM *et al*. Recomendaciones para el diseño e implementación de un programa de aseguramiento de la calidad de la fase preanalítica. *Rev Lab Clin* [Internet]. 2019 feb [citado 27 nov 2020]; 12(4):e54-e65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-pdf-S1888400819300248>
  21. Tahmasebi H, Trajcevski K, Higgins V, Adeli K. Influence of ethnicity on population reference values for biochemical markers. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2018 jun [citado 02 nov 2020]; 55(5):359-75. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2018.1476455?journalCode=ilab20>
  22. Schmaier AH. Introduction to hematology. En: Lazarus HM, Schmaier AH, editores. *Concise Guide to Hematology*. 2ª ed. Cham (Switzerland): Springer; 2019. p. 1-3. Disponible en: <https://images.buch.de/images-adb/9b/3c/9b3ce6d0-3923-4968-ad1d-7dacc87d005.pdf>
  23. Rodríguez O, Alfonso A. Hematología Clínica En: Prieto JM, Yuste JRA, editores. *Balcells. La clínica y el laboratorio* [Internet]. 23ª ed. Barcelona (España): Elsevier; 2019. p. 3-21. Disponible en: [https://books.google.es/books?id=Ir-PDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?id=Ir-PDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
  24. Jaime JC, Gómez A. *Hematología: la sangre y sus enfermedades*. 3ª ed. México: McGraw Hill; 2012. 337 p.
  25. Torrens M. Interpretación clínica del Hemograma. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2015 nov [citado 29 Ago 2020]; 26(6):713-25. Disponible en:

<http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/04/interpretacion-clinica-del-hemograma.pdf>

26. Salgado-Peralvo A, Salgado-García A, Arriba-Fuente L. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [Internet]. 2016 abr [citado 12 jul 2020]; 39(2):91-8. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v39n2/1130-0558-maxi-39-02-00091.pdf>
27. Ross M, Pawlina W. Tejido sanguíneo. En: Pawlina W. *Ross Histología Texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y celular*. 7ª ed. Barcelona (España): Wolters Kluve; 2016. p. 291-327.
28. Bates I. Intervalos de referencia y valores normales. En: Bain B, Bates I, Laffan M, editores. *Dacie y Lewis Hematología práctica* [Internet]. 12ª ed. Barcelona (España): Elsevier; 2018 [citado 14 sep 2020]. p. 8-17. Disponible en: [https://books.google.com.ec/books?id=CdzQDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=i+author:%22Barbara+J.+Bain%22&hl=es&sa=X&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=CdzQDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=i+author:%22Barbara+J.+Bain%22&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
29. DeVries H, Fritsma GA. Quality assurance in hematology and hemostasis testing. En: Keohane EM, Otto CN, Walenga JM, editores. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications* [Internet]. 6ª ed. Missouri: Elsevier; 2019 [citado 27 nov 2020]. p. 8-29. Disponible en: [https://books.google.es/books?id=IoGJDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?id=IoGJDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
30. Vázquez D, Viltres G, Ávila T, Tamayo C, Campañá A. Bases histofisiológicas para la correcta interpretación y aplicación clínica del hemograma completo. I Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas de Granma CIBAMANZ 2020; 2020 jun 10-20; Manzanillo. Granma (Cuba); 2020 [citado 13 nov 2020]; Manzanillo. p. 16. Disponible en: <http://cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/download/115/77>
31. Gassmann M, Mairbäurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, *et al.* The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations. *Ann N Y Acad Sci* [internet]. 2019 jun [citado 15 ene 2021]; 1450(2019):204-20. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nyas.14136>
32. Siraj N, Issac J, Anwar M, Mehari Y, Russom S, Kahsay S, Frezghi H. Establishment of hematological reference intervals for healthy adults in Asmara. *BMC res notes*

- [Internet]. 2018 ene [citado 24 jun 2020]; 11(1):1-6. Disponible en: <https://bmcrenotes.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13104-018-3142-y.pdf>
33. Gachie RN, Were T, Waithaka S, Muhoho N. Establishment of haematological reference intervals for adults and adolescents in Nakuru county, Kenya. *Int J Health Sci* [Internet]. 2018 dec [citado 27 jul 2020]; 6(4):33-40. Disponible en: [http://ijhsnet.com/journals/ijhs/Vol\\_6\\_No\\_4\\_December\\_2018/6.pdf](http://ijhsnet.com/journals/ijhs/Vol_6_No_4_December_2018/6.pdf)
34. Luo X, Feng L, Bai X, Zhu J, Zhao G, Wu M, Yan Z. Continuous changes in biological levels of complete blood count in a high altitude area of China. *SAGE Open Med* [Internet]. 2020 jun [citado 08 ene 2021]; 8:1-7. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294479/pdf/10.1177\\_2050312120931334.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294479/pdf/10.1177_2050312120931334.pdf)
35. Bachman E, Travison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, *et al.* Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2014 jun [citado 05 febrero de 2021]; 69(6):725-35. Disponible en: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/69/6/725/527925>
36. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc R Soc B* [Internet]. 2015 dic [citado 10 dic 2020]; 282:30-85. Disponible en: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rspb.2014.3085>
37. Bohn MK, Higgins V, Tahmasebi H, Hall A, Liu E, Adeli K, Abdelhaleem M. Complex biological patterns of hematology parameters in childhood necessitating age and sex specific reference intervals for evidence based clinical interpretation. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 ago [citado 07 nov 2020]; 42(6):750-60. Disponible en: <https://ur.booksc.eu/book/83484230/b6e117>
38. Zhang X, Ding Y, Zhang Y, Xing J, Dai Y, Yuan E. Age and sex specific reference intervals for hematologic analytes in Chinese children. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2019 jun [citado 09 febrero 2021]; 41(3):331-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786141/>
39. Tiruneh T, Kiros T, Getu S. Hematological reference intervals among full-term newborns in Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2020 sep [citado 11 ene 2021]; 20(1):1-6. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-020-02320-5.pdf>

40. Al-Mawali A, Pinto AD, Al-Busaidi R, Al-Lawati RH, Morsi M. Comprehensive haematological indices reference intervals for a healthy Omani population: First comprehensive study in Gulf Cooperation Council (GCC) and Middle Eastern countries based on age, gender and ABO blood group comparison. *PloS one* [Internet]. 2018 abr [citado 24 sep 2020]; 13(4):e0194497. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0194497>
41. Bakrim S, Motiaa Y, Benajiba M, Ouarou A, Masrar A. Establishment of the hematology reference intervals in a healthy population of adults in the Northwest of Morocco (Tangier-Tetouan region). *Pan Afr Med J* [Internet]. 2018 mar [citado 29 nov 2020]; 29(1):1-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057597/pdf/PAMJ-29-169.pdf>
42. Florin L, Oyaert M, Vandevenne M, Van den Bossche J, Driessche MV, Claeys R, Stove V. Establishment of common reference intervals for hematology parameters in adults, measured in a multicenter study on the Sysmex XN-series analyzer. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 jun [citado 19 dic 2021]; 42(3):e110-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917886/>
43. Jeon K, Kim M, Han J, Lee J, Lee JS, Kim HS, Lee YK. Establishment of sex-specific reference intervals for automated haematology analyser-delivered research parameters in healthy Korean adults: a retrospective database review. *BMJ open*. [Internet]. 2020 oct [citado 05 dic 2020]; 10(10):1-9. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/10/e036887.full.pdf>
44. Fondoh VN, Fondoh RM, Awasom CN, Edith PL, Ntungwen WA, Roland B, Nsame D. Haematological reference intervals for healthy adults in Bamenda, Cameroon. *Afr J Lab Med* [Internet]. 2020 dic [citado 14 feb 2021]; 9(1):1-8. Disponible en: <https://ajlmonline.org/index.php/ajlm/article/view/1193/1834>
45. Moradinazar M, Najafi F, Pasdar Y, Hamzeh B, Shakiba E, Bohn MK, *et al.* Establishing hematological reference intervals in healthy adults: Ravansar non communicable disease cohort study, Iran. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 oct [citado 19 feb 2021]; 43(2):199-209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095505/>
46. Adeli K, Raizman JE, Chen Y, Higgins V, Nieuwesteeg M, Abdelhaleem M, *et al.* Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clin Chem* [Internet]. 2015 ago [citado

05 ago 2020]: 61(8):1075-86. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/clinchem/article/61/8/1075/5611520>