Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSN: 0443-5117
ISSN: 2448-5667
revista.medica@imss.gob.mx
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Determinación de límites de referencia de pruebas de coagulación en población mestizo-mexicana

Jiménez-Ramírez, Carmina; Rosas-Montañez, Concepción; Romero-Vázquez, Joaquina; Juárez-Pérez, Cuauhtémoc Arturo; Aguilar-Madrid, Guadalupe; Romero-Leguizamo, Hortensia; Castillo-Mercado, Isabel

Determinación de límites de referencia de pruebas de coagulación en población mestizo-mexicana
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 56, núm. 3, 2018
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174005

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Aportaciones originales

Determinación de límites de referencia de pruebas de coagulación en población mestizo-mexicana

Determination of reference ranges for coagulation tests in Mexican-mestizo population

Carmina Jiménez-Ramírez
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Concepción Rosas-Montañez
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Joaquina Romero-Vázquez
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Cuauhtémoc Arturo Juárez-Pérez
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Guadalupe Aguilar-Madrid
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Hortensia Romero-Leguizamo
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Isabel Castillo-Mercado
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
icm1313@yahoo.com.mx

Redalyc: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174005

Recepción: 27 Octubre 2016
Aprobación: 02 Mayo 2017

Resumen:

Introducción: es necesario establecer valores de referencia biológicos para cada población.
Objetivo: establecer los límites de referencia de tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TTP) y fibrinógeno en población mestizo-mexicana sana, así como la correlación y la concordancia en la determinación de estas pruebas con los dos equipos utilizados.
Métodos: estudio transversal en 204 mujeres y 202 hombres que acudieron al servicio de donadores y se les determinó TP, TTP y fibrinógeno para obtener los límites de referencia. Los procedimientos se realizaron de acuerdo con las guías del Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínicos (CLSI C28-A3).
Resultados: la media de TP, TTP y fibrinógeno en hombres fue de 14.1 s, 28.8 s y 381 mg/dL, y en mujeres de 15.1 s, 29.0 s y 381 mg/dL, respectivamente. Los límites de referencia para hombres en TP, TTP y fibrinógeno fueron de 12.7 a 16.3 s, de 24.2 a 36.3 s y de 239 a 276 mg/dL; para mujeres de 12.7 a 16.6 s, de 23.5 a 35.4 s y de 276 a 598 mg/dL, respectivamente. Este último fue estadísticamente significativo ($p \leq 0.001$).
Conclusiones: se determinaron los límites de referencia para las pruebas de coagulación. Los resultados obtenidos en este estudio pueden ser adoptados por otros laboratorios clínicos, después de su apropiada validación.

Palabras clave: Valores de Referencia, Pruebas de Coagulación Sanguínea, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial, Fibrinógeno.

Abstract:

Background: It is necessary to establish biological parameters for each population.
Objective: To establish reference values for prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (PTT) and fibrinogen in healthy population and to determine intra- and inter-assay concordance.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Methods: Cross-sectional study that included 204 women and 202 men from the Blood Donor service. Coagulation tests were carried out in order to obtain reference ranges. All procedures were made according to the Clinical & Laboratory Standards Institute guidelines.
Results: Mean PT, PTT and fibrinogen were 14.1 s, 28.8 s and 381 mg/dL in men, and 15.1 s, 29.0 s and 381 mg/dL in women. The proposed PT, PTT and fibrinogen reference ranges for men were 12.7 to 16.3 s, 24.2 to 36.3 s and 239 to 276 mg/dL, respectively; for women, 12.7 to 16.6 s, 23.5 to 35.4 s and 276 to 598 mg/dL. The latter was statistically significant ($p \leq 0.001$).
Conclusions: Reference values for blood coagulation tests were determined. This is of great importance for fast medical diagnosis and treatment. The results from this study can be adopted by other clinic laboratories after appropriate validation procedures.
Keywords: Reference Values, Blood Coagulation Tests, Prothrombin Time, Partial Thromboplastin Time, Fibrinogen.

El quehacer diario de la medicina y de la investigación se mueve entre valores de referencia para el diagnóstico, el tratamiento o la comparación de poblaciones en riesgo. Un valor de referencia es un valor obtenido por la medición de un tipo particular de magnitud en un individuo sano, perteneciente a un grupo muestra de referencia; debe ser calculado para cada población específica y usuaria de un laboratorio clínico, ya que la variabilidad se manifiesta según factores diversos, como la genética, la raza, los estilos de vida, el ambiente, la edad (de las poblaciones) o el equipo y método analítico utilizado. [1,2,3,4]

Así, según la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y el Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínicos (CLSI, ambos por sus siglas en inglés), hay tres maneras de establecer los límites de referencia:

1. Por medio de las determinaciones hechas a individuos, en un tamaño de muestra mínimo de 120 individuos sanos, provenientes de una población de referencia. Esta es la más recomendada por la IFCC.
2. Por transferencia de un intervalo de referencia preexistente, cuando un método o instrumento se cambia, considerando la concordancia y correlación de acuerdo con la CLSI.
3. A partir de validar un intervalo de referencia previamente establecido o transferido. [3,4,5,6,7]

Todos los parámetros biológicos de normalidad son importantes. Sin embargo, algunos toman mayor relevancia por las decisiones terapéuticas que desencadenan, como es el caso de las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el fibrinógeno. Esto debido a que ciertos resultados fuera de los límites de referencia pueden determinar la transfusión de plasma fresco congelado, la administración de anticoagulantes o la decisión de que el paciente entre o no a una cirugía. Estas son decisiones muy comunes en un hospital de traumatología y muy importantes, ya que un resultado mal reportado repercute en una decisión médica equivocada.

El TP permite evaluar la vía extrínseca y común del sistema de coagulación. Se prolonga en deficiencia congénita o adquirida de FII, FV, FVII y FX, en tratamiento con anticoagulantes orales (antagonistas de vitamina K), falla hepática, fibrinólisis, coagulación vascular diseminada (CID), hipofibrinogenemia, enfermedad hemorrágica del recién nacido, desórdenes de reabsorción intestinal, intoxicación por salicilatos y se acorta en el embarazo, la hiperfunción ovárica, la diarrea y el vómito. [8] El límite de referencia es variable dependiendo de la naturaleza de la tromboplastina y del equipo que se utilice. [8]

Por otro lado el TTPa evalúa la vía intrínseca y común de la coagulación. Mide el tiempo que tarda en coagular el plasma en presencia de una tromboplastina parcial (cefalina), activada mediante una sustancia de contacto (caolín) ante la presencia de calcio. Esta prueba se altera en deficiencia de los factores VIII, IX, XI y XII y en la administración de heparina, en la CID y en la falla hepática. Se emplea para la evaluación preoperatoria y es fundamental para descartar deficiencias congénitas o adquiridas de factores de la coagulación, y también en el seguimiento de terapia anticoagulante con heparina. La prueba se basa en la

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

recalcificación del plasma *in vitro*, en presencia de fosfolípidos como sustituto de plaquetas y de una sustancia activadora. [8]

El fibrinógeno, también conocido como factor I de la coagulación, es un precursor del coágulo de fibrina. Se emplea para monitorear la CID. Para su determinación se emplea el método de Claus, que mide el tiempo de coagulación de un plasma diluido al agregarle una cantidad conocida de trombina exógena (100 UI/L); sin embargo, se puede determinar a partir del TP, es decir, el fibrinógeno no es medido, sino calculado, y en esta determinación se mide el cambio de absorbancia en el proceso de formación del coágulo de fibrina durante la determinación del TP y los datos de la curva de calibración se correlacionan con la cantidad de fibrinógeno presente en la muestra. [8,9]

Dado que en las pruebas de coagulación el límite de referencia es variable, dependiendo de la tromboplastina parcial activada que se utilice y del equipo empleado, se recomienda que cada laboratorio que realice estas pruebas, determine sus límites de referencia para cada población atendida y bajo las circunstancias de trabajo. Actualmente, el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Victorio de la Fuente Narváez" (UMAE-VFN) emplea los valores indicados (TP 10.8 a 16.2 seg; INR 0.8 a 1.2; fibrinógeno 169 a 515 mg/dL; TTP 25.3 a 37.5 s) por el fabricante de reactivos de la compañía IL (*Instrumentation Laboratory*) indistintamente para toda la población que atiende y en dos equipos diferentes que maneja (ACL Elite Pro y ACL 7000); estos valores están determinados con base en población que no es mestizo-mexicana.

La *Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos* establece que los informes de los resultados de laboratorio deberán tener impresos los valores de referencia conforme al método empleado, salvo en aquellos casos en los que no se requiera.10 Este valor se debe calcular para cada población usuaria en particular de un laboratorio clínico, ya que son dependientes de la genética, raza, género, estilos de vida, factores ambientales, etcétera, y en ocasiones hasta de la edad, además del método analítico y el equipo usado. [2] Una vez obtenidos los valores de referencia, es de gran importancia asegurarse de que serán reproducibles en los diferentes equipos empleados en un laboratorio clínico. La reproducibilidad se define como la variación en las mediciones que se hacen bajo diferentes condiciones; por ejemplo, dos diferentes equipos. [11] Al ser variables cuantitativas las pruebas de coagulación, el coeficiente de correlación de Pearson (r) nos indicará el grado de asociación que existe entre las determinaciones hechas en diferentes equipos del mismo parámetro. La relación entre estas variables numéricas se despliega en una gráfica de dispersión de puntos que permite identificar el tipo de relación que existe entre ambas variables. Una correlación de cero indicaría que no hay relación lineal entre las variables, mientras que un valor cercano a 1 mostraría que están muy relacionadas. [12] Por otro lado, Lin propuso en 1989 un coeficiente de concordancia para asegurar la relación lineal entre dos variables y esta medida es más adecuada para asegurar la reproducibilidad. Se conoce como *coeficiente de Lin (rho)*. La concordancia se despliega en gráficos de Blant-Altman. [13] El propósito de esta investigación fue determinar los valores de referencia de TP, TTP y fibrinógeno, así como la correlación y concordancia entre equipos ACL Elite Pro (IL) y ACL 7000 (IL).

Material y métodos

Se emplearon plasmas citratados de 204 mujeres y 202 hombres, quienes autorizaron el uso de su muestra al firmar la carta de consentimiento. Estos individuos acudieron al servicio de donación del banco de sangre de la UMAE-VFN y fueron aceptados de acuerdo con la NOM-253-SSA1-2012, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos como donadores. [14] Se incluyeron solamente individuos de nacionalidad mexicana, con al menos tres generaciones radicando en México y cuyo apellido fuera de origen hispánico. Se descartaron aquellos donadores cuyas muestras de plasma resultaran lipémicas o

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

hemolizadas. Se recolectaron las muestras de agosto a octubre de 2013. El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética de Investigación del Hospital de Traumatología UMAE-VFN.

Metodologías analíticas

Las muestras se obtuvieron en tubos Vacutainer con citrato de sodio 1:9, centrifugadas a 4500 rpm durante 10 minutos (centrífuga Solbat J-40) para procesarse dentro de las primeras dos horas de su extracción; y se determinó el TP, el TTP y el fibrinógeno en el equipo ACL Elite Pro® (IL). Estas se realizaron una sola vez y los resultados obtenidos diariamente de TP, TTP y fibrinógeno, así como del control de calidad se capturaron en una hoja de cálculo de Excel, junto con datos demográficos, para su posterior análisis y la identificación de inconsistencias.

Para transferir los límites de referencia obtenidos en el ACL Elite Pro al equipo ACL 7000, se procedió de acuerdo con la CLSI-EP9, [7] de tal manera que se analizaron ocho nuevas muestras diarias por duplicado durante cinco días, de diferentes pacientes hospitalizados, tanto en el equipo ACL Elite Pro como en el ACL 7000, para evaluar la correlación y la concordancia entre ambos equipos. Una vez determinadas se validaron los límites de referencia en el equipo ACL 7000, de acuerdo con la CLSI-EP9-A2. Para ello se hizo un muestreo de una nueva población de 20 donadores hombres y 20 mujeres, con cuyos resultados se probaron los límites de referencia obtenidos en el ACL Elite Pro. La determinación de fibrinógeno en estos equipos se llevó a cabo a partir de la curva de TP, es decir, se estimó pero no se cuantificó.

Los equipos utilizados fueron previamente calibrados y se les realizó el respectivo mantenimiento preventivo, así como el control de calidad diario. Todos los resultados obtenidos fueron analizados en el programa estadístico STATA SE, versión 12, mediante un análisis descriptivo para obtener las medidas de tendencia central y dispersión. El límite de referencia se calculó considerando los fractiles 0.25 y 0.95, con un límite de confianza de 90% cuando los datos no seguían una distribución normal y si presentaban distribución gaussiana, se determinaron mediante media ± desviación estándar (DE). La normalidad de las muestras se evaluó mediante la prueba Shapiro-Wilk. Para la comparación de los parámetros entre grupos, se empleó la prueba *U* de Mann-Whitney ($p \# 0.05$). Para la transferencia de los límites de referencia se aseguró la correlación de ambos equipos mediante regresión lineal considerando una $r^2 \# 0.95$, mientras que la concordancia se determinó a través del coeficiente de Lin (*rho*). Para observar los valores atípicos se realizaron diagramas de caja-bigote, que una vez detectados fueron corroborados por duplicado para descartar un error de captura y se verificó de nuevo la selección de los mismos como sujetos de referencia.

Resultados

Se estudió una población de 407 donadores sanos entre 18 y 65 años de edad, la media fue de 36 años (DE 11.4). El 49.6% (202) eran hombres y 50.4% (204), mujeres. El 65% (265) pertenecía a la Ciudad de México, el 25% (101) al Estado de México y el 10% a otros estados del país, pero vivía en la Ciudad de México. El 42% (172) tenía escolaridad media superior completa (bachillerato), el 26% (107) educación superior completa, el 25% (103) nivel secundaria, el 5% nivel primaria y el 1% (cuatro) solo sabía leer y escribir. En cuanto al estado civil, el 49% de los donadores estaban casados (201), el 37% (151) eran solteros y el 10% de ellos vivían en unión libre (40). El 63% contaba con un empleo, el 10% (42) trabajaba en el hogar, el 7% (29) trabajaba como obrero y otro 7% se desempeñaba como estudiante, 6% (26) se dedicaba al comercio, 3% trabajaba de forma independiente y 1% estaba desempleado. Al determinar la curtosis y la dispersión de las variables de edad, TP, TTP y fibrinógeno se encontró que no presentaban normalidad, lo cual fue comprobado mediante el test de Shapiro-Wilk. Solo el fibrinógeno se distribuyó normalmente en mujeres.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Se alcanzó un 99% de confiabilidad en los percentiles recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tamaño de muestra. Para los hombres se encontró en TP una media de 14.18 segundos (con una desviación estándar [DE] = 0.87), en TTP 28.8 segundos (DE = 2.96) y en fibrinógeno 381 mg/dL (DE = 86). Para las mujeres en el TP la media fue de 15.15 segundos (DE = 0.95), en TTP de 29.01 segundos (DE = 3.34) y en fibrinógeno de 431 mg/dL (DE = 82.90) (**cuadro I**).

Variables	Promedio	Mediana	DE
Edad (años)			
Hombres	36.7	36.0	11.42
Mujeres	35.0	34.0	10.00
TP (segundos)			
Hombres	14.18	14.1	0.87
Mujeres	15.15	14.0	0.95
TTP (segundos)			
Hombres	28.82	28.4	2.96
Mujeres	29.09	28.9	3.34
Fibrinógeno (mg/dL)			
Hombres	381	375	86
Mujeres	431	426	83

CUADRO I

Análisis descriptivo de los resultados (n = 406; 202 hombres, 204 mujeres)

DE = desviación estándar; TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial

Todos los valores de referencia tanto de hombres como mujeres se calcularon con 2.5 y 97.5 Th fráctiles, ya que tuvieron distribución no paramétrica. El valor del fibrinógeno en mujeres se calculó mediante la media ± DE. No se observó diferencia significativa del TP y TTP entre hombres y mujeres. Sin embargo, para fibrinógeno sí hubo diferencia (**cuadro II**).

Parámetro	2.5 Th	97.5 Th	IC, límite inferior (90%)	IC, límite superior (90%)	*p*
TP (segundos)					
Hombres	12.7	16.3	12.4-12.9	15.7-16.5	0.472*
Mujeres	12.7	16.6	12.2-12.9	15.6-17.7	
TTP (segundos)					
Hombres	24.2	36.3	23.2-24.7	34.8-38.7	0.281*
Mujeres	23.5	35.4	22.4-23.8	34.5-41.6	
Fibrinógeno (mg/dL)					
Hombres	239	597	227-262	552-641	< 0.001‡
Mujeres	276†	598†	240-300	582-635	

CUADRO II

Límites de referencia de pruebas de coagulación en equipo ACL Elite Pro

IC = intervalo de confianza; TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial

*Se usó prueba *U* de Mann-Whitney Media ± 2 desviación estándar ‡Se usó la prueba *t* de Student

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Las correlaciones intraensayo e interensayo en los tres parámetros estuvieron por arriba de 0.90 ($p < 0.05$). El grado del coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCCL) para TP en el equipo ACL Elite Pro fue sustancial, con una *rho* = 0.965 ($p < 0.05$) y en el equipo ACL 7000 fue moderado: *rho* = 0.930 ($p < 0.05$). La concordancia interensayo para TP también fue sustancial: *rho* = 0.967 ($p < 0.05$). Para TTP intraensayo la concordancia en ACL Elite Pro fue sustancial, con una *rho* = 0.983 ($p < 0.05$) y para ACL 7000 fue moderada, con una *rho* = 0.901 ($p < 0.05$). Con respecto a la concordancia interensayo para TTP, fue sustancial: *rho* = 0.970 ($p < 0.05$). En cuanto al fibrinógeno con el equipo ACL Elite Pro, el grado de concordancia fue sustancial: *rho* = 0.976 ($p < 0.05$) y moderado en el ACL 7000, con una *rho* = 0.917. Con relación a la concordancia interensayo el grado fue moderado: *rho* = 0.922 ($p < 0.05$). Hay que considerar que el CLSI para asegurar la transferencia requiere que la correlación sea mayor de 0.96 (**figuras 1, 2 y 3**).

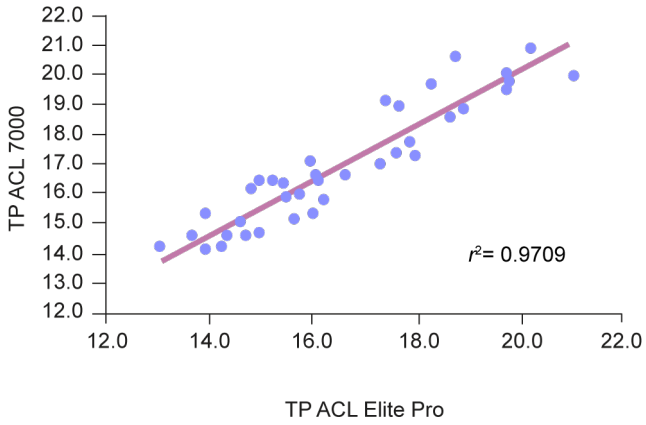

FIGURA 1
Correlación de equipo ACL Elite Pro con equipo ACL 7000 para tiempo de protrombina (TP)

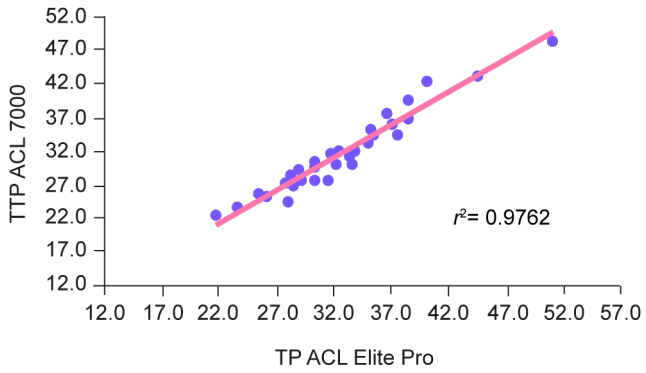

FIGURA 2
Correlación de equipo ACL Elite Pro con equipo ACL 7000 para tiempo de tromboplastina parcial (TTP)

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

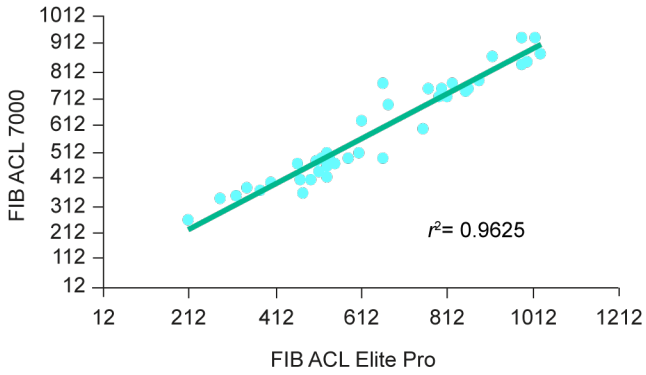

FIGURA 3
Correlación de equipo ACL Elite Pro con equipo ACL 7000 para fibrinógeno (FIB)

No obstante, al evaluar la correlación intraensayo se observó que esta mejoraba en los tres parámetros en el ACL Elite Pro, pero no en TTP y fibrinógeno del ACL 7000 (**cuadro III**). En cuanto a la concordancia, se observó que en los tres parámetros, tanto en hombres como en mujeres, tendió a ser menor. Hay que considerar que esta es una prueba más robusta (**figuras 1, 2 y 3**).

Parámetro	Intraensayo				Interensayo	
	Correlación *r* de Pearson		Concordancia *rho* (Lin)		Correlación *r* de Pearson	Concordancia *rho* (Lin)
	ACL Elite Pro	ACL 7000	ACL Elite Pro	ACL 7000	ACL Elite Pro frente a ACL 7000	ACL Elite Pro frente a ACL 7000
TP	0.979*	0.9556	0.965*	0.930*	0.9709*	0.967*
TTP	0.968*	0.9073	0.983*	0.901*	0.9762*	0.970*
Fibrinógeno	0.977*	0.9271	0.976*	0.917*	0.9625*	0.922*

CUADRO III
Correlación y concordancia en los equipos ACL Elite Pro y ACL 7000
TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial *$p < 0.05$

Finalmente, para la validación de los límites de referencia en ACL 7000, se procedió de acuerdo con el CLSI, con un nuevo grupo de 20 donadores hombres que cumplieron con los criterios allí indicados para ser validados, mientras que en el grupo de las mujeres fue necesario repetir la validación con un grupo nuevo de 20 donadores mujeres, ya que en el primer grupo muestreado hubo tres casos en que no cumplían con los criterios de validación en fibrinógeno.

Discusión

Existen pocos estudios que determinan los valores de referencia, en especial con las pruebas de coagulación. Entre los que sí analizan este aspecto figura el realizado en 2013 por Christensen et al. en población de neonatos. [15] Otro reporte es el realizado en 2010 en Corea por Ja-Hyun et al., en el que determinaron valores de referencia del factor von Willebrand, factor VIII, II, V, VII, IX, X, XI y XII en 266 adultos. [16] Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en Malasia (hombres TP = 10.23 a 16.33 segundos (s), TTP = 26.51 a 37.11 s; mujeres TP = 10.72 a 16.71 s, TTP = 25.80 a 39.54 s), [17] se observa una diferencia de 2 s en el límite inferior de TP en ambos géneros con respecto a los nuestros, y de 2 s en el límite inferior para TTP en hombres y mujeres; asimismo, hay 1 s en el límite superior para hombres, pero 4 s en el límite superior

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

de mujeres. Hay que considerar que los datos se obtuvieron en una muestra pequeña de 21 hombres y 28 mujeres; además, emplearon un analizador ACL 9000. Esto refuerza la necesidad de que cada laboratorio determine sus propios valores de referencia, a pesar de que cuente con equipos de la misma compañía, ya que los valores pueden variar dependiendo también del grupo étnico estudiado. Aral *et al.* determinaron en forma retrospectiva sus valores de referencia de TP y TTP en pacientes ambulatorios de diferentes servicios médicos, pues establecieron rangos de edad tanto en hombres como en mujeres debido al tamaño considerable de la muestra, [18] aunque en nuestro estudio no fue posible categorizar a partir de la edad, comparando sus rangos, los cuales van en hombres de 10.5 a 14.5 s y en mujeres de 10.4 a 13.8 s para TP, mientras que para TTP reportaron en forma general 22.0 a 32.4 s. Sus resultados difieren en TP dos segundos en el límite inferior y para TTP un segundo en el límite inferior y tres segundos en el límite superior, con respecto a los nuestros. Nuestros resultados son similares a los reportados en Turquía y Malasia, pues sus límites de referencia encuentran una diferencia de 1 a 3 s con los previamente manejados. [17,18]

En México, algunos laboratorios de análisis clínicos han determinado sus propios límites de referencia a partir de un tamaño de muestra que no alcanza el mínimo sugerido por la OMS (n = 120), o los determinan en mezclas de plasmas de donadores mexicanos. [19] En algunos otros reportes, la desventaja es que las muestras se obtienen de pacientes sin criterios de inclusión definidos, sin más datos demográficos del paciente o cuestionarios validados que ayuden a determinar si el estado de salud es adecuado para incluirlo en la población de estudio. [20] Al comparar nuestros resultados con los reportados por Calzada-Contreras *et al.* (TP 12.5 a 13.7 s; TTP 30 a 33 s y fibrinógeno 279.8 a 355 mg/dL) [19] observamos que para el TP el límite inferior es muy similar al nuestro (TP 12.6 s) pero el límite superior es tres segundos menor al obtenido en nuestro estudio; para el TTP hubo una diferencia de casi seis segundos en el límite inferior y de tres segundos en el límite superior y para fibrinógeno el límite inferior fue muy similar al obtenido en mujeres, pero más de 30 mg/dL por arriba del obtenido en los hombres y en cuanto al límite superior fue más de 200 mg/dL tanto en hombres como en mujeres. Estas diferencias se deben a que Calzada-Contreras *et al.*, aunque también incluyeron a donadores de sangre en población mestizo-mexicana, utilizaron mezclas de plasmas, no categorizaron por sexo y emplearon diferentes equipos y reactivos a los utilizados en nuestro estudio. Por su parte, los resultados obtenidos por Díaz-Piedra *et al.* (TP 9.9 a 12.9 s, TTP 23.8 a 39.9 s, fibrinógeno 140-566 mg/dL),20 están 3 s por debajo de los nuestros para TP, aproximadamente 4 s por arriba de nuestro límite superior para TTP y entre 100 y 30 mg/dL de diferencia para el límite inferior y superior, respectivamente. En este caso hay que considerar que Díaz-Piedra *et al.*, aunque abarcan una muestra mayor (n = 45120) no categorizan por sexo y no detallan las características de los individuos incluidos, si son sanos o enfermos, su edad, etcétera, además de diferentes equipos y reactivos empleados. Hay que considerar que quienes acuden a una unidad de medicina familiar o a un laboratorio particular presentan un mayor sesgo hacia un extremo, ya que la mayoría de la población que acude a una de esas instalaciones tiende a ser población diabética, hipertensa, geriátrica, etcétera.

Los límites de referencia que se manejaban anteriormente en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la UMAE-VFN eran de 10.8 a 16.2 s para TP, de 25.3 a 37.5 s para TTP y de 169 a 515 mg/dL para fibrinógeno, indistintamente para hombres y mujeres. En este estudio, se lograron determinar los límites de referencia para estas pruebas básicas de coagulación, tanto para hombres como para mujeres, de acuerdo con los criterios establecidos por la CLSI C28-A3. [4] Debido al tamaño de población que se atiende en el servicio de donadores, fue posible alcanzar un tamaño de muestra que cubriera el 99% del intervalo de confianza para cada grupo categorizado por género, pero no fue posible categorizar por intervalo de edad en cada grupo, ya que aumentaría considerablemente la extensión de muestra para cada grupo de edad, además de que en el grupo de 60 años es menor la población que acude y es aceptada como donadora de sangre. Los límites de referencia obtenidos variaron más de 2 s en el límite inferior, en comparación con los que se manejaban anteriormente, de acuerdo con los proveedores en las pruebas de TP y TTP, mientras que

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

en el fibrinógeno este varió aproximadamente 40 mg/dL, tanto en límite inferior como en el superior para hombres y en mujeres fue casi de 100 mg/dL en el límite inferior y de 80 mg/dL en el límite superior. La actualización de estos datos en el informe de resultados que reciben los médicos será de gran ayuda para un mejor diagnóstico y tratamiento si se considera que de los resultados de las pruebas de coagulación obtenidos, dependerá la realización o no de una cirugía, un tratamiento con anticoagulantes o una transfusión de plasma fresco congelado, que son indicaciones médicas comúnmente adoptadas en la especialidad de traumatología.

Dado que se cuenta con dos equipos para pruebas de coagulación en el laboratorio, ACL Elite Pro y ACL 7000, fue necesario asegurar que ambos equipos dieran resultados reproducibles, es decir límites permitidos de concordancia y correlación. Los resultados de la correlación de TP y TTP cayeron en el límite permitido, de acuerdo con los criterios del CLSI; sin embargo, el fibrinógeno quedó en el límite permitido, pero aquí es importante considerar que este parámetro en ambos equipos es estimado a partir del TP, y no medido con el método de referencia (método de Clauss). En el presente estudio se determinó la concordancia de Lin y no solo la correlación de Pearson entre los equipos, dado que se ha reportado como una prueba cuyo coeficiente (*rho*) es aún más estricto que el de Pearson (*r*), pues este se ve afectado por errores sistemáticos. Con ello se ayuda a determinar la confiabilidad de los resultados obtenidos en dos laboratorios o en dos equipos diferentes, para determinaciones analíticas como en este caso. [21,22,23]

Es importante reconocer la fortaleza de contar con el servicio de donadores sanos y el puesto de sangrado ubicado en el Laboratorio de Análisis Clínicos, pues permitió seleccionarlos según los requisitos establecidos por la NOM-253-SSA1 como personas aptas para donar, y se garantizó el correspondiente mantenimiento preventivo del equipo empleado en condiciones de rutina (ACL Elite Pro) y del utilizado en el Servicio de Urgencias (ACL 7000), además de que se verificó el control de calidad diario y su calibración correspondiente.

Para que los límites de referencia conseguidos en este estudio sean aplicables, es necesario mantener las mismas condiciones con las cuales se obtuvieron, es decir: volumen de la muestra, tiempo y velocidad de centrifugación, tiempo de procedimiento una vez extraída la muestra, etcétera. En este estudio también se asegura que si se llegara a cambiar de equipo en el hospital ya no sería necesario volver a determinar los límites de referencia, sino únicamente proceder a la validación, además de que pueden ser adoptados por otros laboratorios clínicos después de su apropiada validación. Una de las limitaciones del estudio consistió en que a los donadores aceptados no se les realizaron pruebas de funcionamiento hepático como parte del procedimiento de donación, además de que los límites de referencia no se determinaron por edad, por los tamaños de muestra insuficientes en los extremos de la vida, de acuerdo con la NOM-253-SSA1-2012. A pesar de que las muestras fueron obtenidas y analizadas en 2013, los resultados son válidos en la actualidad, ya que la población de donadores que se recibe en este hospital es constante y se han mantenido los mismos coagulómetros. Una perspectiva, a partir de este estudio, es determinar los límites de referencia del resto de las pruebas de hematología, química sanguínea, etcétera, así como los valores críticos.

Agradecimientos

A todo el personal de enfermería del turno matutino y nocturno, a la química bacterióloga parasitóloga (QBP) Verónica Franco Aguilar, la doctora Laura Rodríguez de León, a los maestros en ciencias Alejandro Cabello López, Rodrigo Gopar Nieto y al personal del Laboratorio de Análisis Clínicos de jornada acumulada por habernos permitido disponer de su tiempo.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Referencias

1. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee for Standardization in Haematology. Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part I. The concept of reference values. Clin Chem Acta. 1987;165:11-118.
2. Sánchez-Rodríguez MA. Valores de referencia o valores de corte clínicos: ¿Qué criterio tomar en el laboratorio clínico actual? Bioquimia. 2007;32(2):37-8. Disponible en http://www.redalyc.org/pdf/576/57632201.pdf
3. Sociedad Española de Química Clínica. Producción y utilización de valores de referencia. Química Clínica. 1987;6(1):49-68. Disponible en http://www.seqc.es/download/revista/664/1667/1054777793/1024/cms/Qumica%20Clnica%201987;6%20(1)%2049-68.pdf/
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Third edition. 2008;28:C28-A3.
5. Horowitz GL. Estimating Reference Intervals. Am J Clin Pathol. 2010 Feb;133(2):175-7.
6. Ceriotti F. Prerequisites for Use of Common Reference Intervals. Clin Biochem Rev. 2007 Aug;28(3):115-21.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method Comparision and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guidelina-Second Edition. EP9-A2, 22(19) Replaces EP9-A, 15.
8. Moreno-Hernández M, Luna-Gaspar AR, Magaña-Pérez JA, Ochoa-Rico A, Méndez-Tovar S, Ramírez-Pérez S, Reyes-Maldonado E et al. Consenso sobre estandarización de las pruebas de coagulación. Las recomendaciones nacionales del Grupo Cooperativo Mexicano de Hemostasia y Control de Calidad. Rev Hemostasia Tromb. 2008;2:102-14.
9. Cortina-de la Rosa E. Evaluación del fibrinógeno en la clínica. Revista Mexicana de Anestesiología. 2016;39 Suppl 2:S305-8.
10. NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los Laboratorios Clínicos. México: Diario Oficial de la Federación; 27 de marzo de 2012. Disponible en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5240925&fecha=27/03/2012
11. Escalante E, Escalante-Cragas EJ. Análisis y mejoramiento de la calidad. México: Limusa; 2006.
12. Mendoza Nuñez VM, Sánchez Rodríguez MA. Análisis y difusión de resultados científicos. 1ra. Ed. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2001.
13. Lin Ll. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. Biometrics 1989;45(1):255-68.
14. NOM-253-SSA1-2012 Para la disposición de sangre humana con fines terapéuticos. México: Diario Oficial de la Federación: 26 de octubre de 2012. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/219069/NOM-253-SSA1-2012_Para_la_disposicion_de_sangre_humana_y_sus_componentes_con_fines_terapeuticos.pdf
15. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Henry E, Ilstrup SJ, Bennett ST. Reference intervals for common coagulation test of preterm infants. Transfusion. 2014 Mar;54(3):627-32:quiz 626.
16. Jang JH, Seo JY, Bang SH, Park IA, Kim HJ, Kim SH. Establishment of reference intervals for von Willebrand factor antigen and eight coagulation factors in a Korean population following the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Apr;21(3):251-5.
17. Roshan TM, Rosline H, Ahmed SA, Rapiaah M, Wan Zaidah A, Khattak MN. Hematological reference values of healthy Malaysian population. Int J Lab Hematol. 2009 Oct;31(5):505-12.
18. Aral H, Usta M, Cilingirturk AM, Inal BB, Bilgi PT, Guvenen G. Verifying reference intervals for coagulation test by using stored data. Scand J Clin Lab Invest. 2011 Dec;71(8):647-52.
19. Calzada-Contreras A, Moreno-Hernández M, Castillo-Torres NP, Souto-Rosillo G, Hernández-Juárez J, Ricardo-Moreno MT et al. Valores de referencia para las pruebas de coagulación en México: utilidad de la mezcla de plasmas de donadores de sangre. Rev Invest Clin. 2012;64(5):437-43.
20. Díaz-Piedra P, Juárez-Bello HA, Lule Becerra FA. Determinación de los intervalos de referencia para las pruebas básicas de coagulación en población Mexicana. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2014;61(2):115-7.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

21. Juárez-Pérez CA, Zempoalteca-Angulo YF, Haro-García LC, Mercado-García A, Jiménez-Ramírez C, Aguilar-Madrid G. Concordancia interlaboratorios en la cuantificación de plomo en la sangre. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):28-33.
22. Molinero LM. Errores de medida en variables numéricas: Correlación y concordancia. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión. Agosto 2001. Disponible en https://www.alceingenieria.net/bioestadistica/concor1.pdf
23. Pita-Fernández S, Pértegas-Díaz S. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas. Unidad de Epidemiología y Bioestadística, Complejo Hospitalario Universitario de España, 2004. Disponible en http://www.fisterra.com/mbe/investiga/conc_numerica/conc_numerica.asp

Información adicional

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cómo citar este artículo: Jiménez-Ramírez C, Rosas-Montañez C, Romero-Vázquez J, Juárez-Pérez CA, Aguilar-Madrid G, Romero-Leguizamo H et al. Determinación de límites de referencia de pruebas de coagulación en población mestizo-mexicana. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(3):231-8.

Pubmed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376272

Enlace alternativo

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/813/2985 (pdf)
http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/813/2986 (html)

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto