



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA



**VARIABILIDAD BIOLÓGICA DE LA CITOMETRÍA HEMÁTICA EN
ESTUDIANTES DEL NIVEL SUPERIOR DE LA UAEMÉX**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

RUTH BERENICE CASTILLO MAGAÑA

DIRECTOR INTERNO:

DR. EN C. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLÁN BENÍTEZ

DIRECTOR EXTERNO:

DRA. EN C. MA. VICTORIA DOMÍNGUEZ GARCÍA

ASESOR TÉCNICO:

M. en C.S. CELILIA PUENTE FERNÁNDEZ

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS.....	6
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	8
RESUMEN.....	9
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1 Variabilidad total.....	11
1.2 Variabilidad analítica.....	12
1.2.1 Conocimiento de los componentes que mide la citometría hemática	13
1.2.1.1 Serie blanca.....	13
1.2.1.2 Serie roja.....	15
1.2.1.3 Plaquetas.....	17
1.2.2 Principios de medición.....	18
1.2.2.1 Impedancia eléctrica.....	19
1.2.2.2 Radiofrecuencia.....	20
1.2.2.3 Citometría de flujo.....	21
1.3 Variabilidad biológica.....	24
1.3.1 Variabilidad biológica intraindividual.....	24
1.3.2 Variabilidad biológica interindividual.....	24
1.3.3 Factores que influyen en la variabilidad biológica interindividual.....	25
1.3.3.1 Alcoholismo.....	25
1.3.3.2 Altitud.....	26
1.3.3.3 Diabetes mellitus.....	28
1.3.3.4 Dieta.....	31
1.3.3.5 Edad.....	32
1.3.3.6 Ejercicio.....	36
1.3.3.7 Embarazo.....	37
1.3.3.8 Fármacos.....	39
1.3.3.9 Menopausia.....	40
1.3.3.10 Menstruación.....	42
1.3.3.11 Obesidad y sobrepeso.....	43



1.3.3.12 Sexo.....	44
1.3.3.13 Tabaquismo.....	46
1.3.4 Aplicaciones de la variabilidad biológica.....	47
CAPÍTULO II: ASPECTOS BÁSICOS DE LA INVESTIGACIÓN	
2.1 Planteamiento del problema.....	49
2.2 Pregunta de investigación.....	49
2.3 Objetivos.....	49
2.3.1 Objetivo general.....	49
2.3.2 Objetivos específicos.....	49
2.4 Universo de trabajo.....	50
2.5 Tipo de estudio.....	50
2.6 Muestra.....	51
2.7 Criterios de inclusión.....	51
2.8 Criterios de no inclusión.....	51
2.9 Criterios de exclusión.....	51
2.10 Variables.....	52
2.11 Justificación.....	52
2.12 Procedimiento.....	52
2.12.1 Material.....	52
2.12.2 Metodología.....	54
CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
3.1 Resultados.....	57
3.2 Discusión de resultados.....	68
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	
	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
ANEXOS.....	78



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Funciones generales de los leucocitos.....	14
Tabla 2. Características generales de los índices eritrocitarios primarios.....	16
Tabla 3. Cálculo de los índices eritrocitarios secundarios.....	17
Tabla 4. Metodología empleada en diferentes analizadores hematológicos.....	23
Tabla 5. Determinación analítica previa a la donación de sangre total.....	27
Tabla 6. Factores de corrección para hemoglobina y hematocrito según altitud.....	27
Tabla 7. Valores de hemoglobina en México.....	28
Tabla 8. Valores promedio normales de hemoglobina durante los primeros 3 meses de vida en el recién nacido (con peso al nacimiento >2000 g).....	33
Tabla 9. Intervalos para eritrocitos, hemoglobina y hematocrito calculados por edad para población mexicana femenina.....	33
Tabla 10. Intervalos para eritrocitos, hemoglobina y hematocrito calculados por edad para población mexicana masculina.....	34
Tabla 11. Valores normales de leucocitos totales.....	34
Tabla 12. Intervalos para linfocitos y neutrófilos calculados por edad para población mexicana.....	35
Tabla 13. Intervalos para leucocitos (miles/ μ L) calculados por edad para población mexicana.....	35
Tabla 14. Valores normales del recuento plaquetario (recuento de trombocitos).....	36
Tabla 15. Valores normales para algunos parámetros de la serie roja.....	45
Tabla 16. Pruebas estadísticas de normalidad (análisis global).....	58
Tabla 17. Percentiles de la citometría hemática por sexo y prueba estadística.....	59
Tabla 18. Intervalos de referencia para la población total.....	60
Tabla 19. Comportamiento de los parámetros de la CH entre hombres y mujeres.....	67



ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Frecuencia de edades en hombres y mujeres.....	57
Gráfica 2. Relación de las Facultades participantes.....	58
Gráfica 3. Cantidad de eritrocitos $\times 10^6/\mu\text{L}$ en hombres y mujeres.....	61
Gráfica 4. Comparación entre hombres y mujeres para hemoglobina en g/dL.....	62
Gráfica 5. Diferencia entre hombres y mujeres para hematocrito en %.....	62
Gráfica 6. Comparación entre hombres y mujeres para VCM en fL.....	63
Gráfica 7. Cantidad de HCM en pg en hombres y mujeres.....	63
Gráfica 8. Comparación entre hombres y mujeres para CHCM en g/dL.....	64
Gráfica 9. Diferencia entre hombres y mujeres para leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	65
Gráfica 10. Diferencia entre hombres y mujeres para linfocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	65
Gráfica 11. Cantidad de monocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$ en hombres y mujeres.....	66
Gráfica 12. Comparación de los granulocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$ en hombres y mujeres.....	66
Gráfica 13. Comparación entre hombres y mujeres para plaquetas.....	67



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación entre la variación biológica y la variación analítica.....	11
Figura 2. Componentes principales de un contador hematológico.....	18
Figura 3. Principio Coulter para el recuento celular.....	19
Figura 4. Uso simultáneo de impedancia electrónica y radiofrecuencia.....	21
Figura 5. Dispersión de láser de ángulo múltiple.....	22
Figura 6. Requerimiento de hierro durante el embarazo.....	38

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADE Amplitud de distribución eritrocitaria	GB Glóbulos blancos
ATP Adenosin trifosfato	GR Glóbulos rojos
CH Citometría hemática	Hb Hemoglobina
CC Corriente continúa	HCM Hemoglobina corpuscular media
CCI Control de calidad interno	Hto Hematocrito
CHCM Concentración de hemoglobina corpuscular media	IDS Índice de desviación estándar
CVA% Porcentaje del coeficiente de variación analítica	LH Hormona luteinizante
CVB% Porcentaje de variación biológica	MMC Mal de montaña crónico
CVg Coeficiente de variación interindividual	msnm Metros sobre el nivel del mar
CVi Coeficiente de variación intraindividual	nm nanómetros
CVR Coeficiente de variación relativa.	OMS Organización Mundial de la Salud
ECNT Enfermedades crónicas no transmisibles	PMN Polimorfonucleares
EDTA Ácido etilendiaminotetraacético	PLQ Plaquetas
Epo Eritropoyetina	SLS Lauril sulfato de sodio
FSH Hormona folículo estimulante	SP Sangre periférica
	VCM Volumen corpuscular medio
	VPM Volumen plaquetario medio



RESUMEN

La citometría hemática es uno de los estudios del laboratorio clínico con más demanda; mide parámetros (serie roja, serie blanca y plaquetas) que ayudan al diagnóstico, monitoreo y prevención de algunas enfermedades. Los resultados obtenidos dependen de factores como la variabilidad biológica y la variabilidad analítica. La variabilidad biológica analiza los cambios que se presentan en la población y ésta puede ser interindividual (se mide en varios sujetos) o intraindividual (es determinada en un solo individuo).

El objetivo de este trabajo fue determinar la variabilidad biológica interindividual, así como los valores de referencia para los participantes de la segunda etapa del proyecto "La hipersensibilidad a los alimentos y su relación con la composición corporal y el perfil de lípidos en estudiantes de la UAEMéx".

Se analizaron las muestras sanguíneas de 200 estudiantes de las facultades de Medicina, Ingeniería, Odontología y Química, entre 18 y 25 años. Esto, con ayuda del analizador hematológico ABX MICROS 60 OS/OT. Los resultados se recabaron en una base de datos para su análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS versión 22.0 y office 2013.

Se evaluaron los leucocitos (linfocitos, monocitos y granulocitos), eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM CHMC y plaquetas. La variable de estudio fue el sexo y se evaluó con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Hubo diferencias significativas para eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, CHCM, granulocitos y plaquetas; éstos dos últimos fueron más elevados en mujeres y los demás fueron más altos en hombres. Por otro lado, los valores de referencia se obtuvieron a partir de los percentiles 2.5 y 97.5%. Con este trabajo se obtuvieron datos específicos para una población definida.



CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO



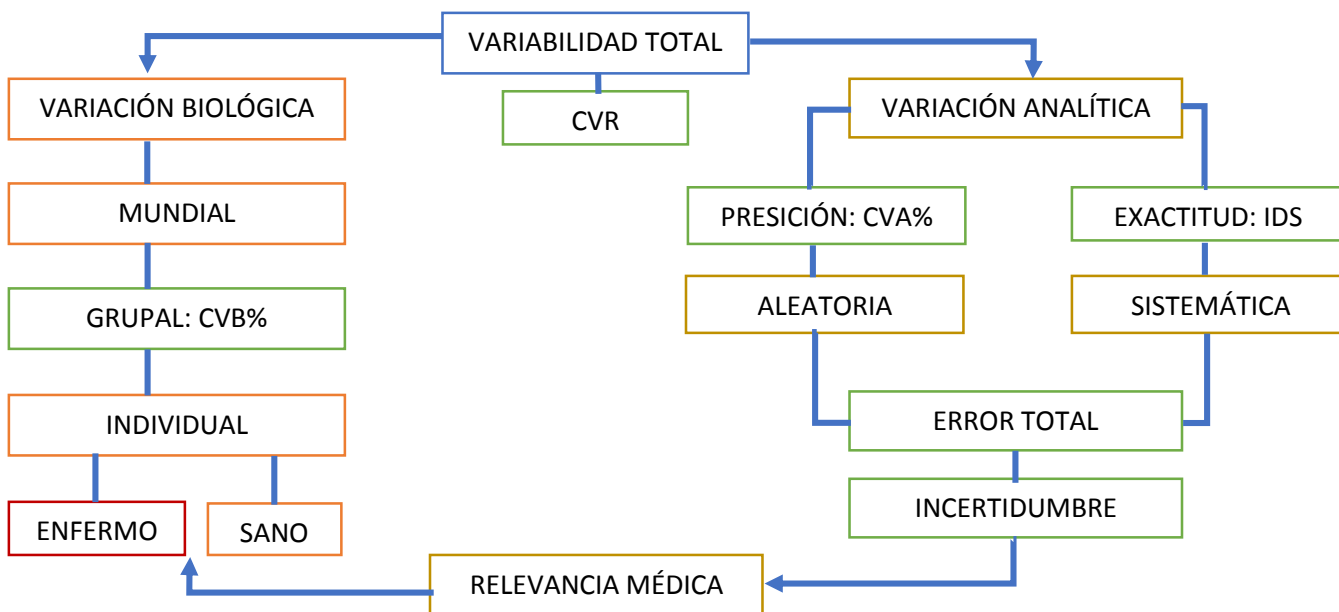
1.1 VARIABILIDAD TOTAL

La calidad dentro del laboratorio clínico es un aspecto de gran importancia que se debe monitorear constantemente (para más información ver Anexo 1). Al realizar los análisis bioquímicos clínicos dentro del laboratorio siempre existe un conjunto de factores tanto biológicos como analíticos que afectan al resultado final del analito; esto se engloba dentro de lo que es la variabilidad total y ésta puede ser calculada mediante el coeficiente de variación relativa (CVR).

En la figura 1 se aprecia que la variabilidad total engloba a la variación biológica y a la variación analítica. La variación biológica se considera interindividual cuando comprende a la población mundial o simplemente un grupo de estudio, por otro lado, también se encuentra la variación biológica intraindividual, ésta es a nivel personal.

En la variación analítica se calcula la precisión (error aleatorio) por medio del control de calidad interno y la exactitud (error sistemático) mediante programas de control de calidad externo. Al determinar el error aleatorio y sistemático se estima el error total; todo esto se hace con la finalidad de tener un resultado certero de cada parámetro analizado, que será de relevancia médica ya que nos ayudará a conocer si el paciente está sano o enfermo.

Figura 1. Relación entre la variación biológica y la variación analítica.



Tomado y modificado de Qualitat. Evaluación Externa de la Calidad. JAR Quality SA de CV. 2015; CVA%: porcentaje del coeficiente de variación analítica; IDS: índice de desviación estándar; CVB%: porcentaje del coeficiente de variación biológica.

Debido a que tanto la variabilidad biológica como la analítica engloban gran cantidad de factores y/o variables a tomar en cuenta antes de reportar un resultado para su posterior interpretación y diagnóstico, se explicará con mayor detalle a continuación.



1.2 VARIABILIDAD ANALÍTICA

En el proceso analítico del laboratorio clínico se ven implicados varios profesionales de la salud, este proceso comienza desde el momento mismo de la formulación de la petición, la preparación del paciente para la obtención de la muestra y termina cuando el resultado llega a las manos del profesional que solicitó la prueba ¹. Esto conlleva a informar y concientizar a las personas involucradas en el proceso con el fin de minimizar las variaciones del resultado final.

Para detectar de manera más eficiente los puntos del proceso donde pueden registrarse mayores fallas o errores, es conveniente conocer las fases que lo componen y éstas son la fase preanalítica, analítica y postanalítica. Dichas fases se comentan a continuación.

Fase preanalítica

Esta fase incluye todos aquellos procesos que tienen lugar desde el momento en el que el clínico realiza una petición hasta que la muestra convenientemente preparada (correcta selección de los tubos de extracción sanguínea, la realización de la extracción sanguínea por enfermeras, médicos o químicos, transporte correcto al laboratorio, almacenamiento, centrifugación y/o separación) es analizada por el laboratorio ^{1,2}.

Fase analítica

Es la fase que comprende todas las acciones para la realización del análisis, desde la selección de métodos y equipos de medición, calibración de los mismos, mantenimiento, la aplicación del sistema de control de calidad para la detección de los errores analíticos posibles y su solución ¹.

Fase post analítica

Incluye el proceso desde que se obtiene el resultado de una prueba hasta que el informe es recibido por el profesional que realizó la petición, por lo tanto, comprende confirmación de los resultados, intervalos o rangos de referencia de la población, el informe del laboratorio en el formato establecido y la confidencialidad de la información de los resultados ^{1,2}.



1.2.1 CONOCIMIENTO DE LOS COMPONENTES QUE MIDE LA CITOMETRÍA HEMÁTICA

Hoy en día, los componentes y parámetros que abarca la citometría hemática pueden ser analizados de manera manual o por medio de analizadores automáticos; sin importar cuál sea la técnica utilizada, es necesario que el personal se encuentre capacitado para reconocer cada uno de estos componentes y detectar anomalías.

De manera general, el hemograma clasifica los parámetros analizados dentro de tres grupos o series, estas son: serie blanca, serie roja y plaquetas.

1.2.1.1 Serie blanca


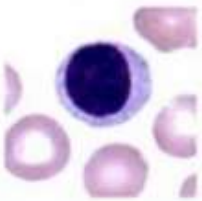
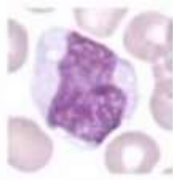
A la serie blanca también se le conoce como fórmula blanca y está conformada por los glóbulos blancos o leucocitos. Los leucocitos son producidos en la médula ósea y en el tejido linfático, miden entre 8 y 20 micrómetros de diámetro, y en comparación con los eritrocitos, éstos tienen núcleo, mitocondrias y otros organelos celulares.

La sangre es sólo un lugar temporal de los leucocitos que actúan al migrar a través de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre hacia los tejidos del cuerpo. La función principal del aparato circulatorio es el transporte de los leucocitos a todos los tejidos ³.


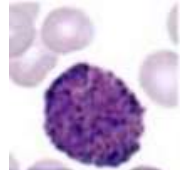
Los leucocitos se clasifican en granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) y no granulocitos (linfocitos y monocitos) y algunas de sus características se pueden observar en la tabla 1.



Tabla 1. Funciones generales de los leucocitos.

Células	Funciones	Valores normales	
		(células/mm ³)	Porcentaje
Leucocitos	La función principal de los leucocitos es suprimir la infección y reaccionar contra cuerpos o tejidos extraños. Se dividen en granulocitos y agranulocitos ⁴ .	5,000 – 11,000	100
Neutrófilos 	Constituyen la mayor parte de los leucocitos circulantes. Su vida media es de 6 a 7 horas ³ . Las infecciones bacterianas agudas y el traumatismo estimulan la producción de neutrófilos; cuando esta producción se estimula de manera significativa, las formas inmaduras de los neutrófilos (bandas) entran a menudo en la circulación ⁴ .	1,800 – 7,200	54 – 62
Linfocitos 	Los linfocitos se dividen en dos tipos: células T (maduran en el timo) y células B (maduran en la médula ósea). Las células T intervienen con reacciones inmunitarias de tipo celular, en tanto que las células B participan en la inmunidad humoral (producción de anticuerpos). La función principal de los linfocitos es controlar infecciones bacterianas crónicas e infecciones virales agudas. El recuento diferencial no separa las células T y B, sino que cuantifica la combinación de ambas ⁴ .	1,500 – 4,000	25 – 33
Monocitos 	Es el leucocito de mayor tamaño (mide 18 μm de diámetro). Después de alrededor de 24 horas de permanecer en el torrente sanguíneo se dirigen hacia el tejido conectivo, donde se diferencian rápidamente en macrófagos y su principal función es la de fagocitar ⁵ .	200 - 900	3 – 7



 <p>Eosinófilos</p>	<p>En las infecciones invasoras por helmintos, el eosinófilo tiene probablemente una participación central en la defensa del huésped. Los eosinófilos también se vinculan con el asma, las reacciones alérgicas cutáneas y otros estados de hipersensibilidad ³.</p>	<p>0 – 700</p>	<p>1 – 3</p>
 <p>Basófilos</p>	<p>Son los granulocitos más pequeños y los leucocitos menos numerosos. Sus gránulos contienen histamina (aproximadamente el 50% de la que hay en la sangre) y heparina (entre otras sustancias) ³.</p>	<p>0 – 150</p>	<p>0 – 1</p>

Imágenes tomadas de Carr JH y Rodak BF. Atlas de Hematología Hemática. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2010: pp. 9

Valores normales tomados de García GFM, et al. Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Leucocitos (Segunda parte). Rev Sanid Milit Mex. 2012; 66(1): pp. 43

1.2.1.2 Serie roja

La serie roja también es conocida como fórmula roja y se compone o se divide en los siguientes parámetros:

1. Índices eritrocitarios primarios:
 - Cuenta de eritrocitos.
 - Hematocrito.
 - Hemoglobina.

2. Índices eritrocitarios secundarios:
 - Volumen corpuscular medio (VCM).
 - Hemoglobina corpuscular media (HCM).
 - Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).
 - Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE).
 - Desviación estándar de la distribución de concentración corpuscular de hemoglobina.

3. Reticulocitos.

4. Eritrocitos anormales (alarmas morfológicas, cambios individuales) ³.



Los índices eritrocitarios primarios se establecen directamente a partir de la muestra de sangre total del paciente en estudio, por otro lado, los índices secundarios se calculan a partir de los índices primarios y son los que indican el tamaño (VCM) y el contenido de hemoglobina (HCM y CHCM) en la población de eritrocitos estudiada ⁶.

A continuación se describen de manera general los índices eritrocitarios primarios, con sus valores de referencia respectivos, sin embargo, se debe tomar en cuenta que estos valores pueden diferir en función al laboratorio, su metodología y la variabilidad biológica (se explicará más adelante). También se puede observar en la tabla 3 el cálculo que se realiza para la determinación del VCM, HCM y CHCM.

Tabla 2. Características generales de los índices eritrocitarios primarios.

	Definición	Valores normales		Unidad
		Mujeres	Hombres	
GR	Célula de forma oval, bicóncava, aplanada, con una depresión en el centro (no contiene núcleo), mide entre 6 y 8 μm de diámetro; en SP vive durante unos 120 días ^{4,5} .	4.62 \pm 0.31	5.2 \pm 0.3	$\times 10^6/\mu\text{L}$
Hb	Proteína transportadora de oxígeno contenido en los eritrocitos que está compuesta por cuatro subunidades que consisten en un complejo de hierro-porfirina (hem) combinado con una cadena proteínica (globina) ⁷ .	14.3 \pm 0.68	16.1 \pm 0.8	g/dL
Hto	Es una medida del porcentaje del volumen total de sangre que se compone de los glóbulos rojos ⁴ .	42.4 \pm 2.13	47.6 \pm 2.5	%

Valores normales tomados de Hurtado MR, Mellado OY, Flores RG y Vargas VP. Semiología de la citometría hemática. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2010; 53(4): pp. 36



Tabla 3. Cálculo de los índices eritrocitarios secundarios.

Índice	Cálculo	Valores normales	Interpretación (eritrocito)
VCM	$\text{VCM} = \frac{\text{Hematócrito}(\%) \times 10}{\text{GR (millones/mm}^3\text{)}}$	80 – 95 fL	↓ Microcítico – Normocítico ↑ Macrocítico
HCM	$\text{HCM} = \frac{\text{Hemoglobina (g/dL)} \times 10}{\text{GR (millones/mm}^3\text{)}}$	27 – 34 pg	↓ Hipocrómico – Normocrómico ↑ Hiperocrómico*
CHCM	$\text{CHCM} = \frac{\text{Hemoglobina (g/dL)} \times 100}{\text{Hematócrito (\%)}}$	30 – 37 g/dL	↓ Hipocrómico – Normocrómico ↑ Hiperocrómico*

* El término hiperocrómico se usa rara vez: el único eritrocito hiperocrómico es el esferocito ³.

Valores normales tomados de Jaime PJC y Gómez AD. Hematología: la sangre y sus enfermedades. 3ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2012: pp. 16.

1.2.1.3 Plaquetas

Las plaquetas son células pequeñas, redondas y sin núcleo cuya función principal es mantener la integridad vascular ⁴.

Al igual que el resto de las células del organismo, tienen una membrana fosfolipídica que está surcada por una serie de estructuras glicoproteicas (glucocalix) que son fundamentales para su funcionamiento ⁸.

Cuando hay una lesión del vaso sanguíneo, se requiere hemostasia para formar un coágulo que tapone el espacio hasta que cicatrice. La fase primaria del mecanismo hemostático incluye agregación plaquetaria. De allí, las plaquetas ayudan a iniciar la cascada de los factores de coagulación. La mayor parte de las plaquetas existe en el torrente sanguíneo; un porcentaje pequeño (25%) se localiza en el hígado y el bazo. La supervivencia de las plaquetas se mide en días (alrededor de 7 a 9).

Se consideran normales los recuentos de 150 000 a 400 000/mm³. Los recuentos menores de 100 000/mm³ son indicativos de trombocitopenia y por lo general se afirma que hay trombocitosis cuando los recuentos son mayores de 400 000/mm³. Debe notarse que incluso en pacientes con recuentos plaquetarios elevados pueden mostrar una tendencia hemorrágica debido a que la función de estas plaquetas (agregación plaquetaria) puede ser anormal ⁴.



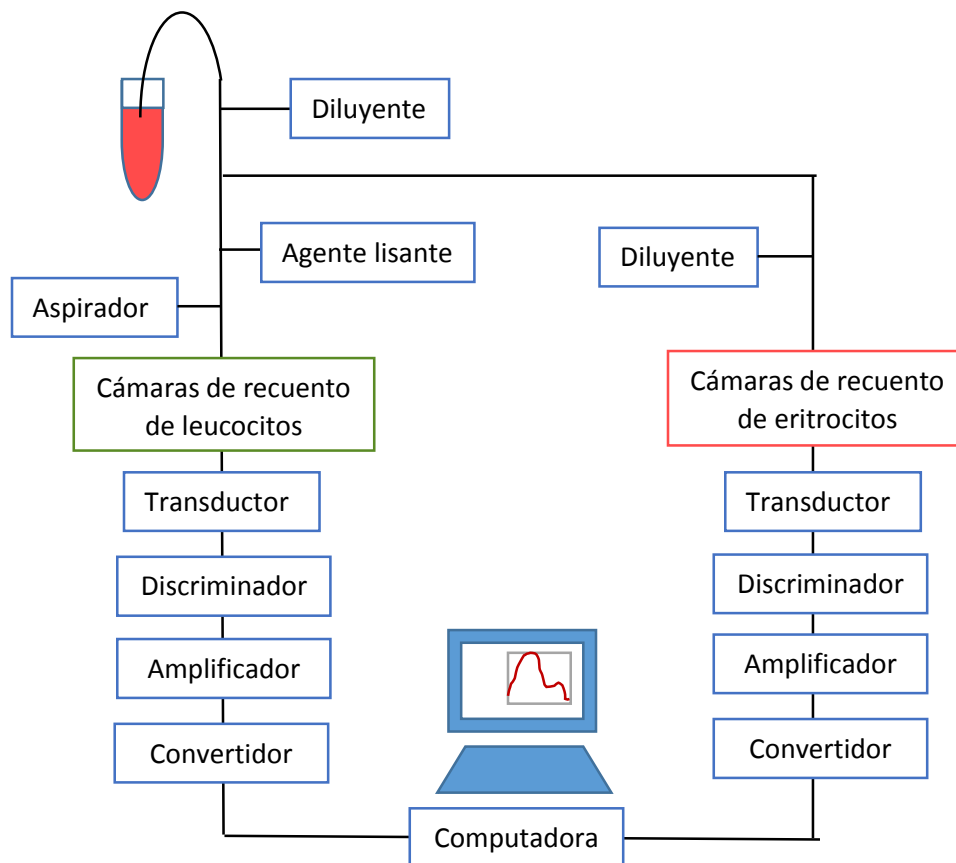
1.2.2 PRINCIPIOS DE MEDICIÓN

La citometría hemática automatizada se basa en la combinación de varias técnicas para la realización de un conteo celular apropiado. La automatización del hemograma no tuvo mucha demanda sino hasta 1956, luego de la segunda guerra mundial, que ante la escasez de personal calificado, el aumento de la carga de trabajo y la necesidad en los laboratorios de hematología de ofrecer un recuento celular cada vez más fiable y rápido, se diseñó el primer contador automático de células utilizando los modelos creados en años anteriores. Esto representó el nacimiento del primer contador Coulter modelo A ⁹.

La ventaja de los analizadores automáticos radica en resultados con mayor precisión y exactitud realizados en menor tiempo, así como la estandarización del método. El volumen de muestra utilizado es otra de sus virtudes, ya que se ocupan volúmenes que pueden variar entre los 50 a los 100 μL dependiendo del equipo.

Hoy en día existe gran diversidad de modelos en el mercado, no obstante, todos estos equipos exhiben un diseño mecánico y electrónico similar como se aprecia en la figura 2, donde es posible observar que el equipo cuenta con reactivos diseñados para el conteo específico de las series blanca y roja.

Figura 2. Componentes principales de un contador hematológico.



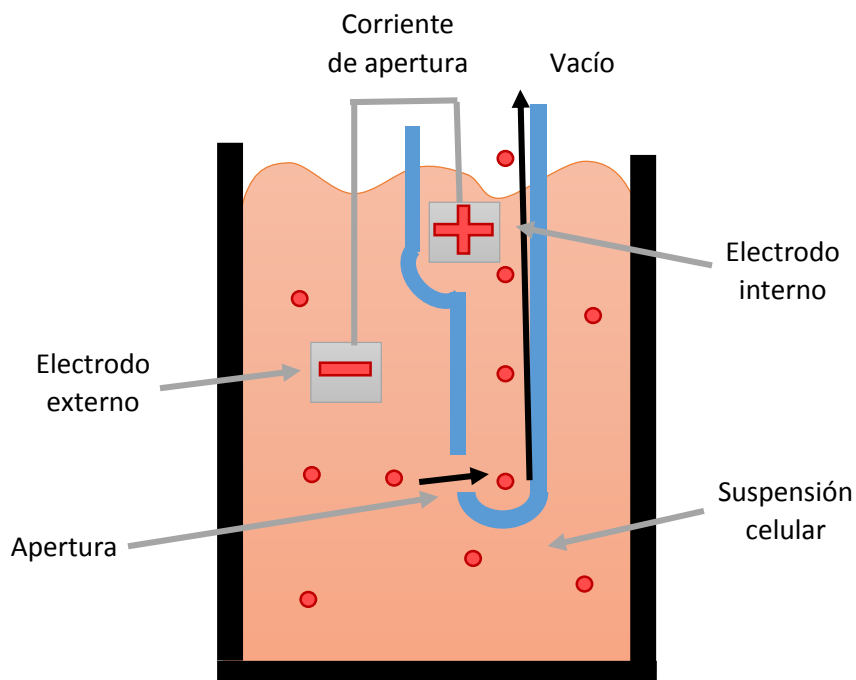
Tomado y modificado de Hernández RLH. Avances y aplicación clínica de la citometría hemática automatizada. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2013; 29(1).

1.2.2.1 Impedancia eléctrica

También se le conoce como resistencia a la corriente continua (CC) de bajo voltaje o principio Coulter, ya que fue desarrollada por Wallace Coulter (en 1950). Este método se basa en la detección y la medición de cambios en la resistencia eléctrica producida por las células cuando atraviesan una apertura pequeña. Las células suspendidas en un diluyente conductor de la electricidad, como solución fisiológica, se arrastran a través de una apertura (orificio) en un tubo de vidrio.

En la cámara de recuento, o ensamblaje del transductor, se aplica la corriente eléctrica de baja frecuencia entre un electrodo externo (suspendido en la dilución celular) y uno interno (alojado dentro del tubo de apertura), como se muestra en la figura 3. La resistencia eléctrica entre los dos electrodos, o la impedancia en la corriente, se produce a medida que las células atraviesan la apertura, que tiene sensores y produce pulsos de voltaje medibles ¹⁰.

Figura 3. Principio Coulter para el recuento celular.



Tomado y modificado de Carbia C, Fink N, Lazarowski A. Automatización del Hemograma.

Al pasar cada célula a través del orificio causa un cambio en la resistencia eléctrica que genera un pulso de voltaje cuya altura o amplitud será proporcional al tamaño o volumen de la célula. El número de pulsos eléctricos generados se relaciona con la cantidad de células que atraviesan la abertura.



Este método es el más utilizado puesto que su tecnología es sencilla, económica, puede aplicarse en los equipos más pequeños, posee alta reproducibilidad, rapidez y disminución del error estadístico ⁹.

Existen varios factores que pueden interferir en las mediciones de tamaño o volumen, sin embargo, hoy en día se han buscado soluciones para estos problemas, por lo que estos factores sólo afectan a los equipos más viejos. Un ejemplo de esto es el tamaño de apertura, que al ser más pequeño para eritrocitos y plaquetas corría el riesgo de acumular proteínas por los remanentes de las muestras, disminuyendo el tamaño del orificio y produciendo recuentos celulares más bajos con volúmenes celulares con elevaciones falsas, por este motivo se incorporaron circuitos de quemado y/u otros sistemas de limpieza.

Otros factores que afectan la altura del pulso son la orientación de la célula en el centro de la apertura y la capacidad de deformación de los eritrocitos, que puede alterarse por la disminución en el contenido de hemoglobina. La recirculación de las células hacia atrás en la zona de sensores crea pulsos erróneos y proporciona recuentos celulares con elevaciones falsas. Se agregó un mecanismo de retrolavado o flujo de barrido para prevenir la circulación retrógrada de las células en la zona sensora y el centrado hidrodinámico ¹⁰.

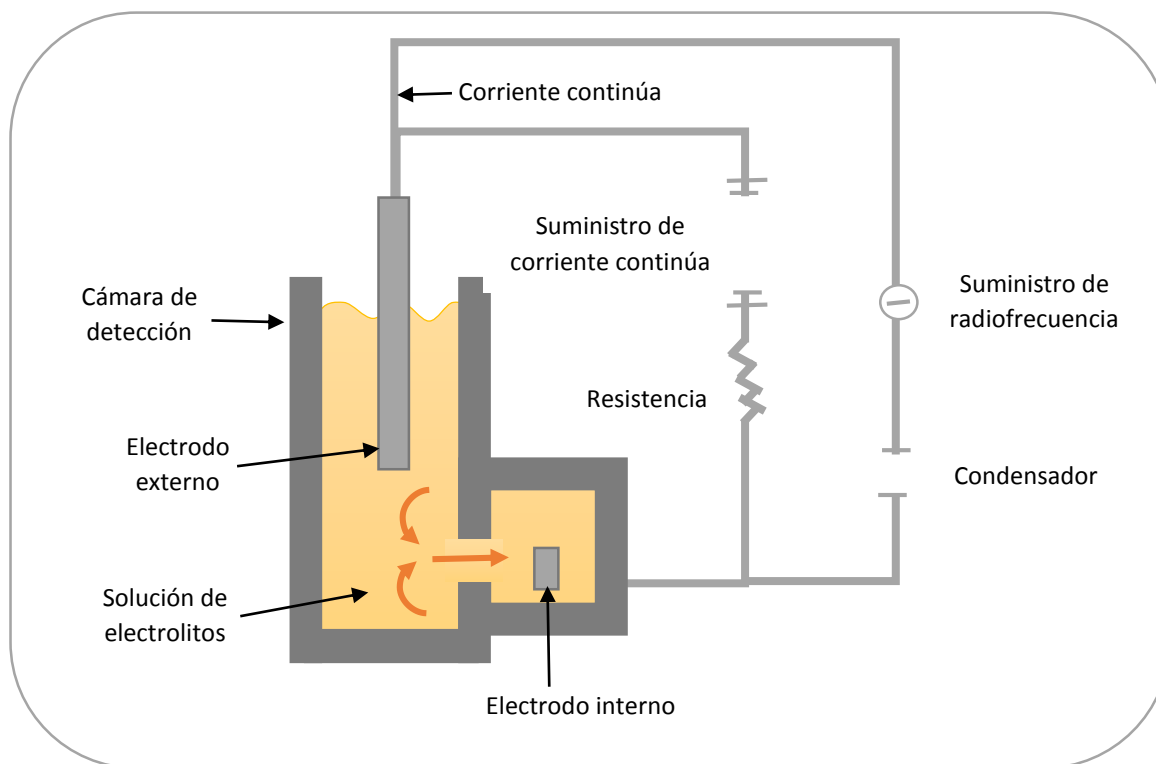
1.2.2.2 Radiofrecuencia

A la radiofrecuencia también se le conoce como resistencia a la corriente electromagnética de alto voltaje y usualmente se utiliza en combinación con la impedancia electrónica, de esta forma se utiliza un electrodo interno y otro externo para los dos métodos (ver figura 4). Mientras que la impedancia mide el volumen total de la célula, la radiofrecuencia crea un pulso proporcional a la densidad interna celular (volumen nuclear, granulación citoplasmática, etc.). Los cambios de voltaje de la impedancia y la radiofrecuencia pueden detectarse en forma simultánea y separarse por acción de dos circuitos de procesamiento de pulsos diferentes.

La combinación de estas dos metodologías permite la separación diferencial de los leucocitos en cinco componentes (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) ¹⁰.



Figura 4. Uso simultáneo de impedancia electrónica y radiofrecuencia.



Tomado y modificado de Carbia C, Fink N, Lazarowski A. Automatización del Hemograma.

1.2.2.3 Citometría de flujo

Se trata de un sistema de dispersión óptica que incorpora un capilar a través del cual se hace pasar un líquido isotónico que actúa a modo de funda, con una velocidad de 500-4000 partículas/segundo por medio del enfoque hidrodinámico; esta muestra pasa por un canal de cuarzo sobre el que impacta la luz "centrada".

La fuente de luz puede ser de dos tipos, un láser (de helio y neón) o una lámpara de arco (luz halógena, de tungsteno, etc.). Los citómetros de rayos láser tienen más aplicaciones en Inmunología y Hematología por su facilidad de excitación de los fluorocromos que se usan para marcar las partículas^{10, 11}.

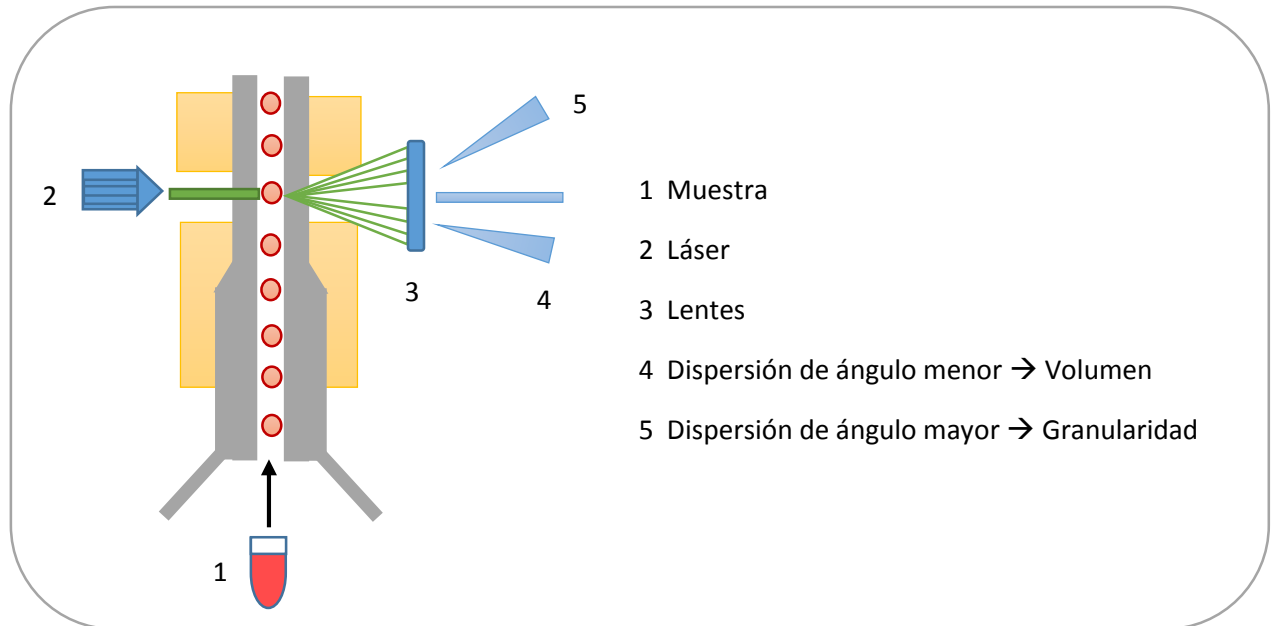
A medida que las células circulan por la "región sensora", la luz impacta sobre ellas y se interrumpe el flujo lumínico unidireccional. La luz se dispersa en todas direcciones con ángulos de desvío relativos a las características (densidad y tamaño) del cuerpo golpeado. Se generan a su vez procesos de absorción, difracción y de dispersión lumínica, que se convierten en señales eléctricas por fotoelectrodos y en ángulos específicos.

La dispersión frontal de luz (0°) se correlaciona con el volumen celular (tamaño), debido sobre todo a la difracción de la luz. En tanto, la dispersión ortogonal de la luz (90°), o dispersión "lateral", es consecuencia de la refracción y reflexión lumínica, provenientes de



las estructuras más grandes presentes dentro de la célula (núcleo) y se correlaciona con el grado de "complejidad" de dichas estructuras¹⁰. Dichos ángulos se observan en la figura 5.

Figura 5. Dispersión de láser de ángulo múltiple.



Tomado y modificado de Quiroz CJ. Análisis e interpretación de las alarmas, dispersogramas e histogramas. Analizador Hematológico BC-5800. 2011. [Acceso 18 diciembre 2015]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/javierquiroz5496/capacitacion-5800>

A partir de esta información se generan histogramas generalmente biparamétricos, es decir, gráficas que representan dos parámetros (en este caso el tamaño de la partícula y la estructura interna, como granularidad y morfología celular)¹¹.

A continuación se presenta una tabla con equipos de diferentes marcas donde se muestra la metodología utilizada para la determinación de los principales parámetros que componen a la citometría hemática, esto con el fin de demostrar que en la actualidad los equipos combinan varias técnicas para obtener determinaciones más específicas y con mayor linealidad.



Tabla 4. Metodología empleada en diferentes analizadores hematológicos.

Parámetro	Coulter STKS	Sysmex SE-9000	Abbott CELI-DYN 3500	Bayer.ADVIA 120
GB	Impedancia	Centrado hidrodinámico; detección por CC	Dispersión óptica (recuento primario), impedancia (recuento secundario)	Centrado hidrodinámico; dispersión óptica y absorción
GR	Impedancia	Centrado hidrodinámico; detección por CC	Impedancia	Centrado hidrodinámico; dispersión con láser de ángulo bajo (2-3º) y de ángulo alto (5-15º)
Hb	Cianometahemoglobina modificada (525 nm)	Hemoglobina-SLS (555 nm)	Cianometahemoglobina modificada (540 nm)	Cianometahemoglobina modificada (546 nm)
Hto	$\frac{GR \times VCM}{10}$	Detección de la altura de los pulsos acumulados	$\frac{GR \times VCM}{10}$	$\frac{GR \times VCM}{10}$
VCM	Media del histograma de distribución del tamaño de los eritrocitos	$\frac{Hto}{GR} \times 10$	Media del histograma de distribución del tamaño de los eritrocitos	Media del histograma de distribución del tamaño de los eritrocitos
HCM	$\frac{Hb}{GR} \times 10$	$\frac{Hb}{GR} \times 10$	$\frac{Hb}{GR} \times 10$	$\frac{Hb}{GR} \times 10$
CHCM	$\frac{Hb}{Hto} \times 100$	$\frac{Hb}{Hto} \times 100$	$\frac{Hb}{Hto} \times 100$	$\frac{Hb}{Hto} \times 100$
Plaquetas	Impedancia	Centrado hidrodinámico; detección por CC	Impedancia	Centrado hidrodinámico; dispersión con láser de ángulo bajo (2-3º) y de ángulo alto (5-15º)

Tomado y modificado de Carbia C, Fink N, Lazarowski A. Automatización del Hemograma.



1.3 VARIABILIDAD BIOLÓGICA

La VB es la fluctuación fisiológica de los constituyentes de los fluidos orgánicos alrededor de su punto homeostático. Dentro de ella se encuentran dos componentes, la variación intra e interindividual, que en términos matemáticos se expresan como coeficientes de variación: CVi y CVg, respectivamente ¹².

Para saber si los valores obtenidos a partir de una muestra sanguínea tienen relevancia médica ante un diagnóstico, es necesario establecer valores de referencia. La variabilidad en los valores de referencia depende de muchos factores como: el género, la edad del paciente, las características fenotípicas y genotípicas de la población, la dieta, la ubicación geográfica (como la altitud) y el método utilizado, entre otros ¹³.

1.3.1 VARIABILIDAD BIOLÓGICA INTRAINDIVIDUAL

Es la variación o fluctuación de los valores obtenidos en los analitos en un mismo individuo pero en momentos diferentes que pueden observarse a corto o largo plazo. Su origen puede ser debido a estos componentes:

- Sistemático (previsible): como consecuencia de los ritmos circadianos o a la edad del individuo, incluyendo las modificaciones que comporta el crecimiento o el envejecimiento ².

Los ritmos circadianos o biológicos tienen una variación en el tiempo que puede ser diaria, mensual o estacional. Un ejemplo de la variación diaria se presenta en el recuento leucocitario que casi siempre es menor en la mañana y mayor por la tarde ³. La variación mensual es más evidente en mujeres al haber cambios en la concentración de FSH, LH, progesterona y prolactina. Por otro lado, la vitamina D y el calcio son ejemplos de la variación estacional ².

- Aleatorio (imprevisible): causado por las variaciones metabólicas relacionadas con la homeostasis. La variación es tanto menor cuanto más estrecho sea el control o la regulación metabólica del analito. También forman parte del componente aleatorio las variaciones introducidas por la dieta, clima, estados emocionales, etc ¹⁴.

1.3.2 VARIABILIDAD BIOLÓGICA INTERINDIVIDUAL

Cuando se analiza el mismo parámetro en varias personas se espera obtener resultados diferentes para cada una de ellas, a esta variación se le conoce como interindividual. La variación biológica interindividual justifica por qué los valores medios de una magnitud concreta son diferentes entre los distintos individuos de una población ¹⁴ y es la causa de que se deban determinar valores de referencia para todas las poblaciones dependiendo de las características que comprenden cada una de ellas.



Los factores que con más frecuencia causan este tipo de variación en las magnitudes de laboratorio son: la edad, la raza, el sexo, el ciclo menstrual, la gestación, la lactancia, la menopausia, la alimentación, el ejercicio físico, la masa muscular, la obesidad, la localización geográfica, etc ².

Dentro de estos factores se encuentran aquellos que no son modificables como la edad, el género y la etnia ¹⁵. Más adelante se explicará detalladamente cómo afectan a las distintas series (serie roja, serie blanca y plaquetas) de la citometría hemática algunos de estos factores.

En general cuando la variación biológica intraindividual sea mayor que la interindividual, los valores de referencia poblacionales son de utilidad, mientras que en el caso contrario son de uso limitado y pueden llevar a errores de interpretación ¹⁴.

1.3.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VARIABILIDAD BIOLÓGICA INTERINDIVIDUAL

1.3.3.1 Alcoholismo

El consumo excesivo de alcohol es una de las causas más frecuentes de problemas físicos y mentales. Dentro de los problemas físicos se encuentran daño al corazón, el hígado, los riñones, el cerebro, el estómago, el aparato circulatorio, la estructura ósea, la morfología de las células sanguíneas, etc. El alcohol implica una compulsión de beber y un aumento de la tolerancia, con síntomas de abstinencia, lo cual se conoce como dependencia del alcohol o alcoholismo ^{16,17}.

Alteraciones en la serie roja

La anemia es una de las principales afecciones en los alcohólicos. En la literatura se mencionan casos de anemia megaloblástica por déficits vitamínicos como el ácido fólico y la vitamina B12, patologías gástricas e intestinales que afectan a la absorción. También se ha descrito anemias sideroblásticas y hemolíticas asociadas a hepatopatías crónicas.

El aumento del volumen corpuscular medio se utiliza como marcador en el diagnóstico de abuso de alcohol y se considera ocasionado por un efecto tóxico directo del alcohol sobre la eritropoyesis ¹⁸.

También es posible encontrar alteraciones morfológicas en el eritrocito como lo demostró Vaca JOS que observó Macroцитos, Anisocitos, Megalocitos y Acantocitos, en las personas



que consumen alcohol y se encuentran internos de los centros de rehabilitación para alcohólicos de su localidad ¹⁷.

Alteraciones en la serie blanca

El alcohol es el responsable de las alteraciones funcionales de los leucocitos y neutrófilos principalmente, lo que se relaciona con una mayor predisposición a las infecciones ¹⁸. El paciente puede presentar leucopenia y si se le realiza un frotis sanguíneo cabe la posibilidad de encontrar neutrófilos hipersegmentados, los que aparecen incluso antes de la aparición de la anemia megaloblástica ¹⁷.

Alteraciones plaquetarias

Puede presentarse trombocitopenia leve que suele resolverse con la abstinencia al alcohol. Además, se han descrito alteraciones en el funcionamiento de las plaquetas con alargamiento del tiempo de hemorragia, descenso de la agregación plaquetaria y disminución de la liberación de tromboxano A2. La coagulación se afecta en los alcohólicos crónicos en el contexto de hepatopatía crónica severa ¹⁸.

1.3.3.2 Altitud

La altitud es uno de los factores que afectan más notablemente a los valores de la citometría hemática, debido a las diferencias en la concentración de oxígeno y la presión atmosférica, por lo que se deben de contar con valores de referencia de la BH completa para poblaciones que vive en regiones geográficas a gran altitud ¹⁹.

Al aumentar la altura, la presión atmosférica, y como consecuencia la presión parcial de oxígeno, disminuye con el consiguiente riesgo de hipoxia. Aunque el aire tenga la misma composición que a nivel del mar, se respira menos oxígeno y, así, a los 3600 metros se reduce hasta un 60%, es decir, pasa del 20,9% a tan solo el 12,6% ²⁰.

Alteraciones en la serie roja

Con la altitud, la hemoglobina que transporta el oxígeno en la sangre tiene una menor afinidad por este, lo que origina un incremento de la ventilación pulmonar y del gasto cardíaco y se aumentan la frecuencia (hasta 6 y 7 veces con el esfuerzo) y la presión arterial (180 - 200 mm en su componente sistólica), el bajo porcentaje de oxígeno transportado por la hemoglobina de la sangre hace aumentar el recuento eritrocitario ²⁰.

Debido a que la altitud es uno de los factores más importantes a la hora de definir los valores de referencia por la diversidad topográfica que existe en nuestro país, la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes



con fines terapéuticos", especifica los valores normales mínimos para la donación de sangre, los cuales se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 5. Determinación analítica previa a la donación de sangre total.

Altitud de residencia sobre el nivel del mar (m)	Criterios de exclusión o diferimiento			
	Hombres		Mujeres	
	Hb	Hto	Hb	Hto
Entre 0 y 1500	< 135 g/L	< 40%	< 125 g/L	< 38%
1501 o mayor	< 145 g/L	< 44%	< 135 g/L	< 40%

Tomado y modificado de Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. 26 de octubre del 2012.

Además esta norma recomienda que para los donantes residentes o procedentes de lugares que se encuentren a una altitud mayor a 1,000 metros sobre el nivel del mar, el valor de hemoglobina deberá aumentarse 1 g/dL por cada 1,000 metros adicionales sobre el nivel del mar. Esta recomendación puede apreciarse en la tabla 6.

Tabla 6. Factores de corrección para hemoglobina y hematocrito según altitud.

Altitud (msnm)	Factor de corrección Hb (g/dL)	Factor de corrección Hto (%)
<915	0.0	0.0
915 – 1,219	+0.2	+0.5
1,200 – 1,524	+0.3	+1.0
1,525 – 1,829	+0.5	+1.5
1,830 – 2,134	+0.7	+2.0
2,135 – 2,439	+1.0	+3.0
2,440 – 2,744	+1.3	+4.0
2,745 – 3,039	+1.6	+5.0
>3,049	+2.0	+6.0

Tomado y modificado de Consejo de Salubridad General. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niños y Adultos. Guía Práctica Clínica.

Por otro lado, Hurtado Monroy y colaboradores ²¹ proporcionan en su artículo de revisión "Semiología de la citometría hemática" valores de hemoglobina en población mexicana dependiendo de la altura sobre el nivel del mar como se muestra en la tabla 7.



Tabla 7. Valores de hemoglobina en México.

Mujeres	DE	Altitud (m)	Varones	DE
13.8	1.12	Nivel del mar	15.8	1.18
14.1	0.95	1,000	16.0	0.92
14.5	0.88	1,860	16.8	1.08
15.3	1.10	2,670	17.61	1.18

Tomado y modificado de Hurtado MR, Mellado OY, Flores RG, Vargas VP. Semiología de la citometría hemática. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2010; 53 (4): 36-43. DE: desviación estándar.

Se sabe que en personas residentes en grandes alturas al igual que en aquellos que ascienden a las mismas producen mayor cantidad de glóbulos rojos, incrementando así el Hematocrito (Hto) y la hemoglobina (Hb); además de un aumento en las concentraciones de eritropoyetina (Epo), todo esto en respuesta a la hipoxia hipobárica.

Alteraciones en la serie blanca

La información en relación a la altitud y número de leucocitos es muy escasa, informando que Muratalieva realizó un estudio a 3200 msnm, en sujetos saludables, en un periodo de 40 días de adaptación a la altura, en quienes observó un incremento de la serie blanca con prevalencia en el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos ²².

Alteraciones plaquetarias

Navia y colaboradores concuerdan con que en la eritrocitosis de altura se elevan los niveles de trombopoyetina y eritropoyetina, éstos también estimulan la megacariocitopoyesis ²². Por otra parte, en publicaciones recientes, Pagana menciona que vivir en grandes altitudes puede incrementar las concentraciones plaquetarias ⁴.

1.3.3.3 Diabetes mellitus

La diabetes se define como una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas ²³.

La diabetes es una enfermedad sistémica que puede crear complicaciones microvasculares (microangiopatía) como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, así como macroangiopatías (daño de las arterias coronarias, cerebrales y de las extremidades inferiores) que son causadas por alteraciones hematológicas como las que se describen a continuación:



Alteraciones en la serie roja

- **Vida media reducida de los glóbulos rojos.** La vida media normal del eritrocito determinada por diferentes técnicas (glóbulos rojos marcados con cromo, selenio, etc.), establece una sobrevivencia promedio de 123 ± 23 días en individuos sanos, pero en un estudio con 23 pacientes diabéticos tipo 2, se demostró un promedio de sobrevivencia eritrocitaria de 112 ± 25 días. Esto se debe a que la interacción de la glucosa plasmática con proteínas de larga vida media (por ejemplo la hemoglobina) genera los AGES (productos de glicosilación avanzada) que se acumulan indefinidamente en los distintos tejidos, modificándolos tanto estructural como funcionalmente.
- **Aumento de la agregación eritrocitaria.** Este fenómeno no es exclusivamente inducido por factores plasmáticos, como son los niveles de fibrinógeno, sino que está determinado por la composición fosfolipídica de la membrana eritrocitaria. A nivel de la retina y conjuntiva, este fenómeno favorece el enlentecimiento del flujo y aumento de la presión sanguínea intraocular.
- **Disminución de la capacidad de deformación.** Este trastorno ocurre debido a la baja concentración de ácido siálico y de colesterol de la membrana eritrocitaria y a las reacciones de glicosilación que sufren las proteínas estructurales. La insulina estimula la proliferación de las células progenitoras eritroides mejorando la capacidad de deformación de la membrana celular, facilitando su pasaje a través del lecho capilar, aun cuando los niveles de glucosa permanezcan elevados.
- **Anormalidad en el sistema de transporte de oxígeno.** La glicosilación de la hemoglobina disminuye las concentraciones del 2-3-difosfoglicerato, principal componente del metabolismo intraeritrocitario de la glucosa, lo que aumenta la afinidad del glóbulo rojo por el oxígeno favoreciendo la hipoxia tisular.
- **Aumento de la capacidad oxidativa.** Los glóbulos rojos de los pacientes diabéticos tienen aumentada su capacidad oxidativa determinada por la medición del ciclo redox del glutatión. Esto promueve el aumento del stress oxidativo, lo que favorece la disfunción endotelial.

Alteraciones en la serie blanca

- **Recuento leucocitario.** Es un marcador de inflamación crónica endotelial y por ende responsable del desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. En ausencia de un cuadro infeccioso intercurrente, el recuento leucocitario del paciente diabético se encuentra generalmente en rango normal alto. Este valor absoluto es independiente de los fenómenos de insulinoresistencia o hiposecreción insulínica; se ha correlacionado con el desarrollo de graves fenómenos presentes en la aterosclerosis, importante daño crónico del endotelio.



- **Disminución de la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, actividad bactericida intracelular, opsonización y de la inmunidad mediada por células.** Los estados de hiperglicemia crónica y/o hiperinsulinemia disminuyen la función de los neutrófilos. Otros desórdenes metabólicos tales como la dislipidemia y niveles elevados de los productos finales de glicosilación avanzada, también pueden afectar estas funciones. Otros estudios demostraron una elevación de los niveles basales de calcio citosólico en los PMN de pacientes diabéticos, lo que se asoció con una reducción del contenido de ATP y disminución de la fagocitosis.
- **Menor respuesta de células T (disminución de CD4 y CD8).** A nivel linfocitario se ha encontrado en pacientes diabéticos con mal control metabólico una menor respuesta de las células T, lo que se traduce en una síntesis reducida tanto de CD4 como de CD8.
- **Disminución de los receptores específicos para inmunoglobulinas y complemento a nivel de los monocitos.** En la superficie de los monocitos existen receptores específicos para inmunoglobulinas y fracciones del complemento, que son modulados por la acción de la insulina. En situaciones de hiperglicemia aguda, tanto neutrófilos como monocitos muestran niveles aumentados de moléculas de adhesión.
- **La proporción neutrófilos/linfocitos marcador pronóstico de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con intolerancia a la glucosa.** La proporción de neutrófilos/linfocitos ha demostrado ser un factor de riesgo, comparado con el recuento total de glóbulos blancos, en la predicción de factores adversos con diferentes grados de intolerancia a la glucosa e insulinoresistencia. Ello puede ser utilizado como un marcador pronóstico coadyuvante de las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con intolerancia a la glucosa

24.

Alteraciones plaquetarias

- Hiperagregación plaquetaria.
- Reducción de la fluidez de la membrana.
- Plaquetas más grandes e hiperreactivas: contribuyen a esta disfunción varios mecanismos que afectan la adhesión, activación y la agregación plaquetaria.
- Alteración del ambiente iónico intracelular.
- Cambio en el potencial de la membrana intracelular ²⁴.



1.3.3.4 Dieta

La alimentación mexicana ha tenido cambios importantes, sobre todo con la llegada de los españoles al ingresar nuevos alimentos a nuestra dieta; ésta puede variar dependiendo de las condiciones socioeconómicas de la población pero en general consume un 30% menos de verduras y frutas, 40% más de bebidas endulzadas y 10% más de carbohidratos que hace 15 años ²⁵.

También se ha visto un crecimiento en la población con estilo de vida vegetariana, la cual causa controversia tanto a nivel nutricional como ético, pues se tiene la creencia de que una persona vegetariana tendrá mayor probabilidad de padecer anemia debido a la falta de nutrientes como el hierro y la vitamina B12 en su dieta. Sin embargo, Astudillo relata en su trabajo de tesis que al estudiar los niveles de hemoglobina y hematocrito en un grupo de 70 vegetarianos obtuvo una relación que no incidía en niveles altos ni bajos, más bien se encontraba en niveles normales ya que su dieta se encontraba combinada adecuadamente ²⁶.

Alteraciones en la serie roja

La hemoglobina y el hematocrito son parámetros fácilmente alterables por el consumo de líquidos en la dieta, si hay una hidratación excesiva habrá disminución de éstos. En caso de deshidratación, la hemoglobina y el hematocrito se elevan de manera falsa ⁴, aunque los casos de deshidratación están mayormente relacionados como consecuencia de quemaduras y diarreas crónicas.

Con ciertas deficiencias vitamínicas o minerales (por ejemplo hierro), el número o tamaño de los GR disminuyen, por lo que disminuye el Hto y la Hb ⁴.

Una dieta rica en grasas o en su defecto, un ayuno menor a 8 horas antes de la toma de la muestra sanguínea puede recaer en una marcada elevación de las concentraciones de lípidos (>2000 mg/dL) que da lugar a que los equipos de recuento automatizado indiquen cifras altas de hemoglobina, por lo que los índices de VCM, CHCM y HCM se presentan falsamente elevados ⁴.

Alteraciones en la serie blanca

Puede haber recuento leucocitario disminuido (leucopenia) por deficiencia dietética, por ejemplo vitamina B12, deficiencia de hierro ⁴.



Alteraciones plaquetarias

No se necesita hierro para la producción de plaquetas, sin embargo se puede presentar una trombocitosis debido a anemia por deficiencia de hierro o anemia posterior a hemorragia, esto puede ser posible ya que la anemia provoca una estimulación máxima de producción celular en la médula. En el momento en el que la célula madre pluripotencial se va diferenciando es posible que no se produzca con tanta facilidad eritrocitos, si hay una deficiencia de hierro; las plaquetas, por otro lado, pueden responder en presencia de una deficiencia de hierro.

A diferencia del hierro, la vitamina B12 es necesaria para la producción de plaquetas. Por lo tanto, cuando el paciente presenta anemia perniciosa las concentraciones disminuyen provocando trombocitopenia ⁴.

1.3.3.5 Edad

La edad es uno de los factores que influyen de manera notoria en los resultados del hemograma completo, por eso es importante tener valores de referencia para cada grupo etario, de esta forma la valoración del paciente es más confiable.

Alteraciones en la serie roja

El número de hematíes, hemoglobina y hematocrito se encuentra más elevado en neonatos que en adultos ¹⁴. En el neonato, el volumen de sangre constituye 8%-10% del peso corporal y predominantemente cuenta con hemoglobina fetal (con alta afinidad por el O₂), el hematocrito se encuentra por encima de 45% y hasta 65% al nacer y la hemoglobina se reduce después del nacimiento progresivamente a expensas de una disminución de la eritropoyesis y menor supervivencia del glóbulo rojo fetal; esto se acelera en los prematuros ²⁷.

Esta tendencia que se presenta en la hemoglobina puede apreciarse en la siguiente tabla.



Tabla 8. Valores promedio normales de hemoglobina durante los primeros 3 meses de vida en el recién nacido (con peso al nacimiento >2000 g).

Edad	Hb (g/dL)
Nacimiento	16.5
24 horas	19.3
2 semanas	16.6
1 mes	13.9
2 meses	11.2
3 meses	11.5

Tomado y modificado de Consejo de Salubridad General. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niños y Adultos. Guía Práctica Clínica.

Díaz PP y colaboradores determinaron los valores de referencia en población mexicana, tomando en cuenta la partición en grupos etarios para poder establecer intervalos más confiables y evitar la variabilidad de los cambios fisiológicos normales en el transcurso de la vida de un individuo¹³. Algunos de sus resultados (intervalos calculados) se muestran en la tabla 9 y 10, donde se aprecia el aumento progresivo de los eritrocitos, hemoglobina y hematocrito hasta su punto máximo en el grupo etario de 11 a 15 años o de 16 a 20 años que después sufre un pequeño descenso con la edad.

Tabla 9. Intervalos para eritrocitos, hemoglobina y hematocrito calculados por edad para población mexicana femenina.

Edad (años)	Eritrocitos (millones/ μ L)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)
0-1	3.84 - 5.50	11.14 - 14.70	33.68 - 46.15
2-5	4.16 - 5.52	11.40 - 15.79	35.90 - 47.10
6-10	4.31 - 5.64	12.16 - 16.10	37.10 - 48.00
11-15	4.33 - 5.63	12.90 - 16.30	39.50 - 49.15
16-20	4.00 - 5.46	12.20 - 16.20	36.60 - 49.17
>20	3.87 - 5.44	11.70 - 16.30	35.40 - 49.40

Tomado y modificado de Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes VRD, Presno BJM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. Rev Latioamer Patol Clin. 2012; 59 (4): 243-250.



Tabla 10. Intervalos para eritrocitos, hemoglobina y hematocrito calculados por edad para población mexicana masculina.

Edad (años)	Eritrocitos (millones/ μ L)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)
0-1	4.02 - 5.49	10.60 - 15.36	32.37 - 44.92
2-5	4.25 - 5.66	11.60 - 15.30	35.60 - 46.52
6-10	4.41 - 5.69	12.50 - 16.00	37.10 - 48.00
11-15	4.62 - 6.05	13.20 - 17.62	39.50 - 49.15
16-20	4.81 - 6.18	14.90 - 18.65	36.60 - 49.17
>20	4.39 - 6.10	13.80 - 18.50	35.40 - 49.40

Tomado y modificado de Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes VRD, Presno BJM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. Rev Latioamer Patol Clin. 2012; 59 (4): 243-250.

Por otro lado, Rodríguez y colaboradores concuerdan con que en los hombres de edad avanzada, la Hb tiende a disminuir, mientras que en las mujeres ancianas, esta disminución es menor o incluso algunas veces se produce un ligero aumento ²⁸.

Alteraciones en la serie blanca

Los recién nacidos normales y lactantes tienden a mostrar un recuento leucocitario más alto (con linfocitosis relativa) que los adultos. No es raro que los ancianos tengan una respuesta insuficiente a infecciones por la ausencia de leucocitosis. En realidad, los ancianos pueden no desarrollar un recuento leucocitario incrementado incluso en presencia de una infección bacteriana grave ^{4,27}.

En la tabla 11 se observan de manera general los valores normales en recién nacidos, niños y adultos; mientras que en la tabla 12 y 13 se aprecia la disminución de linfocitos conforme se llega a la edad adulta, al igual que los leucocitos.

Tabla 11. Valores normales de leucocitos totales.

Leucocitos/ mm^3	
Adultos	5 000 a 10 000
Niños >2 años	5 000 a 10 000
Niños \leq 2 años	6 200 a 17 000
Recién nacidos	9 000 a 30 000

Valores normales tomados de Pagana K, Pagana T. Laboratorio clínico: indicaciones e interpretación de resultados. Editorial Manual Moderno. México, 2015.



Tabla 12. Intervalos para linfocitos y neutrófilos calculados por edad para población mexicana.

Edad (años)	Linfocitos (miles/ μ L)	Neutrófilos (miles/ μ L)
0-1	2.58 – 7.86	1.04 – 5.82
2-5	1.65 – 6.39	1.15 – 5.87
6-10	1.30 – 4.30	1.21 – 5.63
11-15	1.18 – 3.78	1.31 – 5.71
16-20	1.15 – 3.36	1.63 – 6.75
>20	0.99 – 3.24	1.71 – 6.48

Tomado y modificado de Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes VRD, Presno BJM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. Rev Latioamer Patol Clin. 2012; 59 (4): 243-250.

Tabla 13. Intervalos para leucocitos (miles/ μ L) calculados por edad para población mexicana.

Edad (años)	Mujeres	Hombres
0-1	5.10 – 18.10	5.01 – 18.10
2-5	4.04 – 13.10	4.29 – 12.40
6-10	3.67 – 10.09	3.60 – 10.10
11-15	3.59 – 10.73	3.50 – 9.08
16-20	3.98 – 10.80	3.45 – 9.12
>20	3.56 – 10.30	3.84 – 9.79

Tomado y modificado de Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes VRD, Presno BJM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. Rev Latioamer Patol Clin. 2012; 59 (4): 243-250.

Alteraciones plaquetarias

No existe mucha información que especifique un cambio en el recuento plaquetario relacionado con la edad, sin embargo en adultos y sobre todo adultos mayores puede existir aumentos, pero éstos generalmente se deben a la presencia de otras patologías ⁴. Incluso es frecuente la plaquetopenia en los niños pretérmino (prematuros) aumentando el riesgo de sangrados y aún en neonatos de término normales, la inmadurez hepática condiciona la caída de los valores de factores de coagulación K dependientes con tiempo de protrombina alargado que requiere de la administración rutinaria de vitamina K al nacer ²⁷.

En la siguiente tabla se muestran los valores normales de acuerdo a la edad, observando que existe una elevación considerable solamente en lactantes.



Tabla 14. Valores normales del recuento plaquetario (recuento de trombocitos).

Plaquetas/mm ³	
Recién nacidos	150 000 a 300 000
Lactantes prematuros	100 000 a 300 000
Lactantes	200 000 a 475 000
Niños	150 000 a 400 000
Adultos	150 000 a 400 000
Ancianos	150 000 a 400 000

Valores normales tomados de Pagana K, Pagana T. Laboratorio clínico: indicaciones e interpretación de resultados. Editorial Manual Moderno. México, 2015.

1.3.3.6 Ejercicio

Las alteraciones hematológicas que pueden presentarse con el ejercicio dependen de varios factores, pues no es lo mismo realizar ejercicio de manera esporádica, constantemente o a nivel profesional. Los cambios hematológicos también dependen en gran medida de la intensidad y la duración del ejercicio, así como el tiempo que pasó entre la terminación de la actividad y la toma de muestra sanguínea.

Alteraciones en la serie roja

El ejercicio demasiado intenso produce a veces destrucción acelerada de eritrocitos que a su vez, estimula la eritropoyesis, estudios han comprobado que el intenso trabajo muscular en competencias deportivas se acompaña de una reducción en el recuento eritrocítico, y que con el reposo las cifras se normalizan. Por otra parte, se considera que el incremento de la Hb, Hto y recuento de GR se debe a la pérdida del agua del plasma ²⁸.

Un ejemplo de los diversos estudios que se pueden realizar sobre el ejercicio y las alteraciones hematológicas es el que llevó a cabo Orquín y colaboradores, donde se analizaron varios parámetros de la citometría hemática en quince corredores populares antes y después de correr una maratón y sus resultados fueron incremento del número de hematíes en un 6,6%, incremento de hematocrito 6,2%, incremento del VCM en un 7,6%, la Hemoglobina sufrió un descenso del 2,23 % y un descenso de la CHCM de 4,06% ²⁹.

Alteraciones en la serie blanca

El mecanismo por el cual los leucocitos, y sus variedades, son capaces de migrar diferencialmente a distintos tipos de tejidos después del ejercicio físico, parece ser dependiente de la duración y la intensidad del mismo.



En general, las personas presentan leucocitosis después de realizar ejercicio, tal como lo demostró Cervantes en un estudio donde participaron 16 varones sanos, donde se apreció un aumento en el recuento de leucocitos totales tras el ejercicio. Con respecto a los neutrófilos, el comportamiento fue similar al producido para el conjunto de los leucocitos, observándose un aumento de los mismos tras el ejercicio, y una tendencia a seguir aumentando tras el período de rehidratación. Además, durante la práctica deportiva, la exposición a altas temperaturas produjo también un aumento en los neutrófilos circulantes. Con respecto a los valores de linfocitos, se observó que no hubo modificación en respuesta al ejercicio. Hubo una disminución en los valores de eosinófilos tras el ejercicio físico y el resto de los parámetros de la serie blanca (monocitos y basófilos) no sufrieron cambios durante su estudio ³⁰.

Alteraciones plaquetarias

Se sabe que el ejercicio físico tiene efectos en la hemostasia en todas sus fases y depende, en gran medida, de la intensidad de éste, pues el ejercicio extenuante puede causar concentraciones aumentadas de plaquetas ^{4,31}.

Hay estudios que demuestran que el ejercicio físico por encima del 75% del volumen máximo de oxígeno ($VO_{2máx}$) aumenta la reactividad plaquetaria, la coagulabilidad y la actividad fibrinolítica. A intensidades menores (por debajo del 50% del consumo máximo de oxígeno), no aumenta la reactividad plaquetaria ni la coagulabilidad, pero sí la fibrinólisis. Por el contrario, un ejercicio físico moderado (entre el 50 y el 75% del consumo máximo de oxígeno) produce efectos antitrómbicos ya que disminuye la reactividad plaquetaria, aumenta la fibrinólisis y no produce efectos en la coagulabilidad ³¹.

1.3.3.7 Embarazo

Durante el primer trimestre del embarazo, los requerimientos de hierro son menores debido al cese de la menstruación. Alrededor de la semana 16 de gestación el volumen sanguíneo materno y la masa de glóbulos rojos se expanden aumentando notablemente los requerimientos. La expansión del volumen sanguíneo ocurre en todas las mujeres embarazadas sanas que tienen depósitos de hierro suficientes o que son suplementadas con hierro.



Figura 6. Requerimiento de hierro durante el embarazo.



Realizado con información de Cortés F, Hertramf E, Castro R, Uauy R. Importancia de la nutrición preconcepcional y de los contaminantes químicos y microbiológicos sobre el pronóstico reproductivo. En: Guías de alimentación para la mujer. Universidad de Chile. Chile, 2015. p. 39-50.

Aproximadamente se necesitan de 840 mg de hierro durante el embarazo (como se observa en la figura 6), sin embargo, la mayor parte de este hierro es retenido después del parto y devuelto a los depósitos. La mantención de un balance adecuado durante la gestación siempre depende de los depósitos al inicio del embarazo. Se ha calculado que la cantidad de hierro almacenada debiera ser de 300 mg como mínimo.

En promedio, durante el segundo y tercer trimestres son necesarios cerca de 5.6 mg de hierro absorbido por día, o sea 4 veces más que en mujeres no embarazadas. Aun considerando el marcado aumento en la absorción de hierro de la gestación, es imposible para la madre cubrir sus altos requerimientos a partir de la dieta. Se ha calculado que con una dieta equilibrada determina un déficit de 400 a 500 mg de hierro por la diferencia entre los requerimientos y las cantidades absorbidas durante el embarazo ³².

Alteraciones en la serie roja

Como ya se mencionó anteriormente, durante el embarazo casi siempre se presenta un aumento del volumen de sangre debido a un estado de sobrehidratación crónica; junto con un estado relativo de "desnutrición", el Hto disminuye por una disminución de GR y el porcentaje que representa del volumen de sangre total, de igual manera se presentan disminuciones ligeras en los valores de Hb. Por el contrario, puede inducir un recuento excesivo de reticulocitos.



También es importante mencionar que hay un elemento de deficiencia nutricional que se relaciona a menudo con el embarazo y puede tener un papel en la anemia gestacional ⁴.

Alteraciones en la serie blanca

Los glóbulos blancos son células que se encuentran principalmente en tejidos, uno de esos tejidos es el endometrio, por esta razón y por el hecho de que el embarazo es una condición inmunológica única, en donde el feto, semialogénico, evita ser rechazado inmunológicamente por la madre ³³, es que se encuentran más artículos en la literatura que hablen sobre la inmunología del embarazo a nivel de tejidos más que en sangre periférica.

A pesar de esto, se sabe que el embarazo (último mes) y parto pueden acompañarse de valores aumentados de leucocitos y recientemente se ha demostrado que durante el parto normal o prematuro, existe un aumento de citoquinas como IL-12, TNF α , IFN γ e IL-8, lo cual favorecería la activación de macrófagos, neutrófilos y células NK ^{4,34}.

Es importante resaltar el impacto de algunas hormonas en el embarazo como la progesterona, que participa en el mantenimiento de la gestación en humanos y en animales y que aumenta considerablemente durante el embarazo y alcanza concentraciones que, *in vitro*, disminuyen la actividad de los linfocitos ³³.

Alteraciones plaquetarias

Los cambios hemostáticos que se producen durante el embarazo provocan un estado de hipercoagulabilidad que asegura la hemostasia tras el parto, pero conlleva a un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos; esto incluye el aumento de factores procoagulantes como los factores de coagulación II, VII, VIII, Von Willebrand, X, XII; el aumento de fibrinógeno y también el aumento de la adhesividad entre plaquetas ²¹.

1.3.3.8 Fármacos

Los trastornos hematológicos que pueden causar la administración de fármacos pueden manifestarse como reacciones adversas y dependen en gran medida de la dosis y la duración del tratamiento, así como de la idiosincrasia de cada persona.

Alteraciones en la serie roja

Los glóbulos rojos se pueden ver aumentados por la eritropoyetina y la gentamicina. Los fármacos que pueden inducir valores disminuidos de GR incluyen aquellos que atenúan la producción medular u ocasionan hemólisis.



Los fármacos que pueden inducir valores disminuidos en el hematocrito incluyen cloranfenicol y penicilina. En el caso de la hemoglobina, son los antibióticos, fármacos antineoplásicos, ácido acetilsalicílico, indometacina, rifampina y sulfonamidas los que inducen los valores disminuidos y aquellos que elevan su valor incluyen la gentamicina y metildopa.

Además, los fármacos que pueden generar un aumento del VCM incluyen azatioprina, fenitoína y zidovudina ⁴.

Alteraciones en la serie blanca

El aumento del recuento leucocitario puede ser ocasionado por la adrenalina, alopurinol, ácido acetilsalicílico, cloroformo, heparina, quinina, esteroides, triamtereno y carbonato de litio ^{4,21}.

En cambio, los compuestos que pueden inducir valores leucocitarios disminuidos incluyen antibióticos, anticonvulsivos, antihistamínicos, antimetabolitos, fármacos antitiroideos, arsénico, barbitúricos, quimioterapéuticos, diuréticos y sulfonamidas ⁴. Específicamente, el pentobarbital puede producir "seudoneutropenia" ²¹.

Alteraciones plaquetarias

Entre los fármacos que pueden inducir valores aumentados del recuento plaquetario figuran estrógenos y anticonceptivos orales. Entre los fármacos que pueden causar concentraciones disminuidas se encuentran los antineoplásicos, cloranfenicol, colchicina, antagonistas de los receptores H₂ de la histamina 2 (cimetidina), hidralazina, indometacina, isoniazida (INH), quinidina, estreptomocina, sulfonamidas, diuréticos tiazídicos y tuboltamida ⁴.

Además, se ha visto que existen fármacos que pueden causar una agregación plaquetaria disminuida como el ácido acetilsalicílico, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y las tienopiridinas antiplaquetarias como la ticlopidina y clopidogrel ⁴.

1.3.3.9 Menopausia

La Organización Mundial de la Salud define la menopausia como el cese permanente de la menstruación, tras un periodo de doce meses consecutivos de amenorrea, sin otra causa aparente patológica ni psicológica. Capote y colaboradores mencionan que la menopausia es sólo un instante (última menstruación) en la vida de la mujer, mientras que el climaterio es un acontecimiento fisiológico que se manifiesta en el aparato genital de la mujer por la pérdida de la función reproductiva, pero ese cambio incluye numerosos procesos que



ocurren simultáneamente en diferentes órganos y sistemas. Por lo tanto, los efectos de la insuficiencia ovárica son diferentes para cada mujer, y las necesidades terapéuticas y preventivas son cambiantes en función del tiempo transcurrido, sensación de bienestar o malestar y medio ambiente ³⁵.

Algunos cambios físicos son los síntomas o trastornos vasomotores como oleadas de calor y sudoración nocturna, además dolor articular, resequedad de la piel y vaginal, aumento y redistribución de la grasa corporal con transformaciones de su configuración (que implica una mayor probabilidad de padecer obesidad, enfermedades cardiovasculares y resistencia a la insulina, etc.), disminución de la densidad ósea, entre otros ³⁶.

Alteraciones en la serie roja

Durante el climaterio disminuyen la cantidad de estrógeno y progesterona en sangre, esto se ve implicado en un ligero aumento de los eritrocitos, pero en la literatura no existe mucha información sobre ello. Se sabe, por ejemplo, que las poblaciones residentes en zonas de gran altura tienden a padecer el mal de montaña crónico (MMC), una enfermedad de falta de adaptación a vivir en la altura, la cual tiene menor frecuencia en mujeres durante edades premenopáusicas, pero aumenta luego de la menopausia; en estos casos, el MMC en la mujer menopáusica (y en cualquier persona que lo presente) se manifiesta en una eritrocitosis excesiva evaluada por un nivel alto del hematocrito o de la hemoglobina, que para la zona de Cerro de Pasco en Perú es de hemoglobina >19 g/dL en mujeres ³⁷.

Este comportamiento (elevación de los eritrocitos) también puede ser revelado al medir proteínas del hematíe, tal es el caso de las concentraciones de ferritina en suero, que se mantienen relativamente bajas hasta la menopausia y después aumentan ³⁸.

Alteraciones en la serie blanca

La literatura confirma la presencia de una estrecha intercomunicación entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino. Los estrógenos ejercen sus funciones y se unen a receptores intracelulares vinculados, los cuales son expresados por muchos tipos de células, incluyendo las inmunitarias, tales como, los linfocitos T y B, las células dendríticas, los macrófagos, los neutrófilos y las células asesinas naturales (NK, del inglés natural killer). Esta presencia sugiere que los estrógenos tienen un rol crucial en la modulación de la inmunocompetencia de los individuos ³⁹; lo que podría explicar brevemente la inmunidad disminuida.

Alteraciones plaquetarias

Es común la terapia hormonal sustitutiva en aquellas mujeres menopáusicas que acuden a consulta, por lo que cabe destacar que entre los fármacos que pueden inducir valores aumentados de plaquetas figuran estrógenos y anticonceptivos orales ⁴.



1.3.3.10 Menstruación

Las mujeres durante la menstruación puede perder normalmente hasta 80 mL de sangre o mucho más cada mes; sin embargo esto puede significar una vía importante de pérdida de sangre cuando hay menstruaciones fisiológicas excesivas debido a trastornos ginecológicos²⁸.

Para las mujeres en edad fértil no embarazadas, los requerimientos promedio de hierro se han estimado en 1,4 mg/día, la mitad de los cuales es utilizado para reemplazar las pérdidas menstruales. Las pérdidas de sangre menstrual son muy constantes mes a mes en la misma mujer, pero presentan una variación muy marcada de una mujer a otra. Esto determina que en el 10% de las mujeres el requerimiento sobrepase los 2,3 mg diarios y en el 5% los 2,8 mg. En la adolescente, además se deben cubrir las necesidades del crecimiento corporal. El tipo de método anticonceptivo influye en las pérdidas menstruales: los dispositivos intrauterinos aumentan al doble las pérdidas normales, mientras que los hormonales las disminuyen³².

Alteraciones en la serie roja

Los valores de referencia asignados para la cuenta eritrocítica entre hombres y mujeres no conlleva a una diferencia notoria, sin embargo, la bibliografía menciona que probablemente los estrógenos tienen un ligero efecto supresor sobre la producción de eritrocitos²⁸.

Alteraciones en la serie blanca

Muchos mecanismos de regulación neuroinmunoendocrina permanecen sin ser precisados, por lo que no hay muchos artículos que describan una asociación verdadera entre la cantidad de leucocitos en sangre periférica y su relación con el ciclo menstrual, sin embargo, García y colaboradores mencionan que la basopenia es un indicador de ovulación, ya que cae con ésta y se eleva en la fase luteínica³.

Dentro del aparato genital femenino los niveles de estrógeno y progesterona influyen en la remodelación en la zona del epitelio de la mucosa vaginal, incrementando la presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos a ese nivel⁴⁰.

Alteraciones plaquetarias

Como ya se mencionó anteriormente, se sabe muy poco sobre lo que pasa con los componentes sanguíneos respecto a la menstruación, a pesar de esto, es conocido que son posibles cifras disminuidas de plaquetas antes de la menstruación⁴.



1.3.3.11 Obesidad y sobrepeso

México ocupa el segundo lugar de prevalencia mundial de obesidad en la población adulta (30 %). Hasta el año 2012, 26 millones de adultos mexicanos tenían sobrepeso y 22 millones, obesidad ⁴¹.

El sobrepeso y la obesidad son la consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético; en su origen, se involucran factores ambientales (sedentarismo, dietas altas en carbohidratos) y genéticos. Para entender su etiopatogénesis, se están proponiendo nuevas hipótesis como la influencia del estrés, alteraciones inmunológicas, deficiencia de micronutrientes, la microbiota intestinal y sustancias químicas que alteran el sistema endocrino ^{41,42}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que una persona con peso normal tiene un IMC de 18.5-24.9 kg/m², con sobrepeso ≥ 25 kg/m² y obesidad ≥ 30 kg/m² ^{41,43}. Esta elevación del peso corporal tiene un gran impacto no sólo en México, sino que también a nivel mundial, esto se debe a los problemas de salud con los que se le asocia, entre los que destacan el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, enfermedad vascular cerebral, la osteoartritis y algunos cánceres (de mama, esófago, colon, endometrio y riñón, entre otros) ^{41, 42}.

Alteraciones en la serie roja

La membrana de las células sanguíneas contiene colesterol, triglicéridos y ácidos grasos que regulan su maleabilidad y muerte, y su contenido depende de la concentración de lípidos sanguíneos. De manera que la conjunción de sobrepeso/obesidad y dislipidemias podría generar más ácidos grasos libres que favorezcan el intercambio e inclusión de los lípidos en la membrana del hematíe; causando ligeras anomalías como un mayor diámetro de eritrocitos, mayor viscosidad sanguínea y mayor agregación eritrocitaria. Estos posibles cambios en la forma y función de los eritrocitos, podría predisponerlas a enfermedades cardiovasculares.

Estas condiciones han sido descritas en varios artículos, sin embargo, González y colaboradores le agregaron a esto otro factor, el de la altura (2500 msnm), analizando la sangre de 309 mujeres de 19 a 89 años de edad llegaron a la conclusión de que las mujeres con sobrepeso/ obesidad y dislipidemias tuvieron mayor riesgo para presentar una mayor concentración de eritrocitos. Por su parte, los grupos de mujeres sanas (sin sobrepeso/obesidad o dislipidemias) tuvieron mayor riesgo para presentar anemia en comparación con las mujeres con IMC alto y dislipidemias. Es por esto la obesidad, si bien es considerada una malnutrición, no necesariamente se relaciona con una deficiencia de hierro en la dieta ⁴³.



Alteraciones en la serie blanca

El tejido adiposo de los obesos posee un número aumentado de células inflamatorias, involucrando modificaciones del endotelio local que permiten el paso selectivo de neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Por otro lado, a nivel sistémico, se ha postulado que los leucocitos circulantes estarían aumentados tanto en número como en el estado inflamatorio en los sujetos obesos. Es así como el recuento total de leucocitos está asociado a la adiposidad, de la misma forma que lo está el recuento diferencial de neutrófilos. Para los linfocitos y los monocitos las diferencias numéricas son menos claras ⁴⁴.

Alteraciones plaquetarias

La mayoría de los estudios no se concentran en las alteraciones hematológicas sólo en la obesidad, sino que la incluyen dentro del síndrome metabólico y posteriormente observan si hay cambios significativos a nivel global.

En este complejo síndrome, la activación y agregación plaquetaria tienen un papel importante en la fisiopatología, en especial cuando están asociadas la hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. En estos enfermos las plaquetas son grandes e hiperactivas. En general se ve aumentado el número de plaquetas y el volumen plaquetario medio (VPM), en especial en aquéllos en los que se agrava la intolerancia a la glucosa ⁴⁵.

1.3.3.12 Sexo

En general, dentro del laboratorio clínico, el sexo es una variable que afecta los valores en hombres y mujeres. Generalmente, las diferencias se relacionan con un incremento de la masa muscular en los hombres y diferencias en la secreción hormonal. Por ejemplo, los hombres casi siempre tienen valores de referencia de hemoglobina, BUN, creatinina sérica y ácido úrico más altos. Los hombres, en comparación con las mujeres premenopáusicas, también poseen cantidades de colesterol y triglicéridos mayores. También difieren las hormonas específicas del sexo, con cifras mayores de testosterona en hombres y estrógenos, hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante en mujeres ⁴.

Por lo tanto, al actuar estas hormonas en la pubertad y adolescencia, algunos parámetros que son analizados dentro del laboratorio clínico tienen valores de referencia que se clasifican por edad, y a partir de los 12 años, también se dividen en valores de referencia para hombres y para mujeres.



Alteraciones en la serie roja

La eritropoyesis es un proceso regulado hormonalmente. Al menos dos hormonas tienen las propiedades de inducir la producción de eritrocitos, la eritropoyetina (Epo) y la testosterona. La testosterona probablemente actúe directamente en la médula ósea a nivel de los eritroblastos policromatofílicos y mejore la síntesis de RNA ribosomal o sus precursores y estimule una ribonucleasa nuclear.

Como ya se mencionó, los hombres gozan de mayor concentración de esta hormona (testosterona) y puede ser administrada en varones adultos mayores, actuando directa e indirectamente para estimular la eritropoyesis, también incrementa los niveles de hemoglobina y hematocrito de manera dosis dependiente sin un aumento asociado en los niveles de eritropoyetina.

Estudios demuestran que la testosterona también tiene la capacidad de regular la disponibilidad de hierro en el organismo. Otros estudios mencionan que es más frecuente encontrar casos de eritrocitosis en hombres que en mujeres ³⁷.

Además Rodríguez menciona que las diferencias significativas de la serie roja entre hombres y mujeres adultos se ven afectadas por la existencia de masa muscular en los varones y de tejido adiposo en las mujeres. La presencia de masa muscular en los hombres exige mayor índice de oxigenación y mayor riego sanguíneo y debido a esto la hemoglobina y el número de glóbulos rojos tiende a mantenerse por encima de los límites normales de una mujer ²⁸. Esto puede observarse en la siguiente tabla.

Tabla 15. Valores normales para algunos parámetros de la serie roja.

Sexo	Hb (g/dL)	Hto (%)	GR ($\times 10^6/\mu\text{L}$)
Mujer	12 a 16	37 a 47	4.2 a 5.4
Hombre	14 a 18	42 a 52	4.7 a 6.1

Valores normales tomados de Pagana K, Pagana T. Laboratorio clínico: indicaciones e interpretación de resultados. Editorial Manual Moderno. México, 2015.

Alteraciones en la serie blanca

Evidentemente, las diferencias más significativas entre hombres y mujeres se dan dentro de la serie roja. En el caso de la serie blanca los valores de referencia no suelen dividirse en valores para hombres y para mujeres, ya que la mayoría de los resultados obtenidos no tienen diferencias significativas, además, cuando se trata de realizar la cuenta diferencial de leucocitos (ya sea de manera relativa o absoluta) se obtienen valores pequeños para los basófilos, eosinófilos y monocitos, lo que conlleva a una diferencia casi nula entre sexos.



1.3.3.13 Tabaquismo

Actualmente, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son unos de los mayores problemas de salud en los países desarrollados, entre ellas se encuentran las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y patologías más complejas como el síndrome metabólico. Relacionado a esto se encuentra el consumo de tabaco, ya que el tabaquismo causa 71% de los cánceres de pulmón, 42% de las enfermedades pulmonares crónicas y 10% de las enfermedades cardiovasculares. Por esto, su consumo se mantiene hoy día como la principal causa de muerte prevenible a nivel mundial.

Además, no sólo implica graves daños a la salud individual, ocasiona pérdidas de productividad laboral, mortalidad prematura y elevados costos para el sector salud. Teniendo un impacto negativo en la economía individual y familiar ya que el dinero que se gasta en tabaco deja de invertirse en alimentos y otras necesidades básicas como educación y salud ⁴⁶.

Alteraciones en la serie roja

El tabaquismo aumenta el hematocrito, la masa globular y la viscosidad sanguínea en relación con los niveles de monóxido de carbono y carboxihemoglobina. Con el abandono del tabaquismo, el hematocrito puede disminuir, pero la viscosidad y deformación globular pueden persistir. También se observan efectos sobre el hematocrito de hijos de madres que fuman más de 20 cigarrillos/día durante el embarazo, con incremento del índice de hipoxemia fetal, policitemia y complicaciones neurológicas, comparado con hijos de madres no fumadoras ⁴⁷.

Alteraciones en la serie blanca

Se conoce desde la década de los 70 que el hábito de fumar incrementa la cuenta de leucocitos de sangre periférica. El humo del cigarrillo también actúa en los polimorfonucleares, aumentando las mieloperoxidasas, la expresión de integrinas y moléculas de adhesión que evidencian la actividad inflamatoria ^{47,48}.

A nivel de los monocitos aumenta la expresión de integrinas CD11b y CD18, incrementando la adhesividad a células endoteliales, lo que favorece su pasaje al subendotelio y la diferenciación a macrófago promoviendo la aterogénesis ⁴⁷.

Alteraciones plaquetarias

El tabaco promueve la activación y adhesión de las plaquetas y no se previene con el consumo de la aspirina. En fumadores con enfermedad coronaria la sangre obtenida cinco minutos después de fumar dos cigarrillos exhibe un aumento de la trombicidad y la agregación plaquetaria ⁴⁹.



Además del aumento de la agregabilidad plaquetaria y su adherencia, el tabaco favorece el desarrollo de la aterosclerosis a través de la lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante, el aumento del fibrinógeno y del factor VII, el aumento de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el descenso de la concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el efecto vasoconstrictor ⁵⁰.

1.3.4 APLICACIONES DE LA VARIABILIDAD BIOLÓGICA

Las principales aplicaciones de la variabilidad biológica son:

- El valor de referencia del cambio
- Evaluar las prestaciones analíticas
- Validar sistemas de medida y métodos analíticos
- Planificar y diseñar el control interno
- Establecer límites de aceptabilidad de los programas de evaluación externa de la calidad
- Asegurar que los resultados son adecuados para su uso clínico ⁵¹.



CAPÍTULO II:
ASPECTOS BÁSICOS DE LA
INVESTIGACIÓN



2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de la citometría hemática es esencial dentro del laboratorio clínico, ya que nos ofrece resultados que nos pueden orientar sobre el diagnóstico de alguna enfermedad o simplemente para verificar el estado de salud de un paciente. Para lograr el buen diagnóstico es fundamental tomar en cuenta los valores normales de cada analito en poblaciones específicas, esto debido a la influencia de factores interindividuales como son la edad, el sexo, el ejercicio, la altitud, el embarazo, la presencia de enfermedades crónicas (como la Diabetes Mellitus por ejemplo), etc.

No hay datos de variabilidad biológica en los estudiantes de la universidad, por lo que esta investigación aportará datos relevantes de las series celulares (serie roja, serie blanca y plaquetas) que conforman el estudio de la citometría hemática en estudiantes sanos.

2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la variabilidad biológica interindividual de la citometría hemática en estudiantes del nivel superior de la UAEMéx?

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la variabilidad biológica interindividual de los analitos que conforman la citometría hemática (CH) en los participantes de "La hipersensibilidad a los alimentos y su relación con la composición corporal y el perfil de lípidos en estudiantes de la UAEMéx".

2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- * Determinar la variabilidad interindividual de la citometría hemática por sexo.
- * Mostrar los valores de referencia de los principales analitos que constituyen la CH en una población específica.



- * Entregar los resultados al área clínica de la Facultad de Química para que se consideren en las prácticas de laboratorio que involucran la citometría hemática por los alumnos de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo (Q.F.B.).

2.4 UNIVERSO DE TRABAJO

El presente proyecto se deriva del proyecto “La hipersensibilidad a los alimentos y su relación con la composición corporal y el perfil de lípidos en estudiantes de la UAEMéx”, segunda etapa; llevado a cabo en las instalaciones del Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED) de la Universidad Autónoma del Estado de México, en la ciudad de Toluca, Estado de México.

Se invitaron a estudiantes de las facultades de Medicina, Química, Odontología e Ingeniería de la UAEMex, se les informó sobre los estudios y el procedimiento a realizar durante el proyecto. Para ser incluidos en el proyecto fue necesario que los participantes firmaran una carta de consentimiento informado, donde se explica el procedimiento a seguir (ver Anexo 2). Los estudiantes que decidieron participar contestaron y entregaron el cuestionario perteneciente al proyecto de hipersensibilidad alimentaria, después fueron citados para los estudios de laboratorio y de gabinete.

La cita fue en el laboratorio del CICMED, de lunes a viernes a las 8:00 am, con un ayuno mínimo de 12 horas, sin ejercicio previo, sin fumar, sin tratamiento con antibióticos o algún otro medicamento, sin presentar alguna infección de tipo agudo y en el caso de las mujeres, que éstas no se encontraran menstruando; si el paciente no se presentaba bajo estas condiciones se le reprogramó la cita en otra fecha.

2.5 TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo, transversal, retrospectivo.



2.6 MUESTRA

Se realizó un muestreo aleatorio simple con los alumnos que respondieron el cuestionario y firmaron la carta de consentimiento, obteniendo a 200 estudiantes de nivel superior de la UAEMéx de la ciudad de Toluca (con lo que también se evitó la variabilidad biológica que representa la altura sobre el nivel del mar).

2.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- * Ser estudiante de cualquier licenciatura de las facultades de Medicina, Química, Odontología o Ingeniería de la UAEMéx.
- * Tener un rango de edad entre 18 y 25 años de edad.
- * Haber respondido el cuestionario.
- * Firmar la carta de consentimiento bajo información (ver Anexo 2) aceptando su participación en el estudio.

2.8 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- * Cuestionarios incompletos.

2.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- * Padecer alguna enfermedad crónica o aguda que propicie hipersensibilidad alimentaria (diabetes mellitus I y II, hipertensión arterial, enfermedad renal, cáncer, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, anorexia, bulimia, etc.).
- * Sujetos en tratamiento con esteroides.
- * Sujetos con resultados de leucocitosis o eosinofilia en los resultados de citometría hemática.
- * Sujetos que no asistan a las consultas programadas.



2.10 VARIABLES

- * Variables demográficas: Sexo.
- * Variables de estudio: Analitos de la Citometría Hemática (plaquetas, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, leucocitos, linfocitos, monocitos y granulocitos).

2.11 JUSTIFICACIÓN

Con este estudio se pretende encontrar los valores de referencia de la citometría hemática para una población específica (estudiantes entre 18 y 25 años que residen en la ciudad de Toluca) que sean de utilidad para el laboratorio de análisis bioquímicos clínicos del Centro de Investigación en Ciencias Médicas, pero principalmente para la Facultad de Química de la UAEMéx, principalmente para el área clínica de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, donde se llevan a cabo prácticas que involucran a la citometría hemática; esto con la finalidad de concientizar a los estudiantes sobre la influencia que tienen diversos factores sobre la variabilidad biológica y que se deben de tomar en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico o una interpretación de los resultados de laboratorio.

2.12 PROCEDIMIENTO

2.12.1 MATERIAL

Fase preanalítica

- * Folder y lista de estudiantes citados (diaria).
- * Bolígrafo negro.
- * Marcador negro indeleble.
- * Torundas con alcohol (etílico al 70%)
- * Gradillas.
- * Ligadura (SARSTEDT).
- * Agujas estériles para toma múltiple, sistema Vacutainer verde, 21G x 38 mm (0.8x38mm), marca Becton Dickinson.



- * Adaptador para aguja Vacutaniner.
- * Tubo Becton Dickinson (BD) Vacutainer lila de 13x75 mm.
- * Almohadas.
- * Banditas adhesivas o tela micropore y algodón seco.
- * Contenedor rígido rojo para residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI's) punzocortantes.
- * Contenedores para basura municipal y RPBI's no anatómicos.

Fase analítica

- * Bitácora de registro.
- * Bolígrafo negro.
- * Marcador negro indeleble.
- * Gradilla de agitación.
- * Gradillas metálicas.
- * Analizador hematológico ABX MICROS 60 OS/OT, Marca ABX DIAGNOSTICS (ver Anexo 3).
- * Reactivos: ABX MINICLEAN, ABX LYSE LMG Y ABX MINIDIL (ver Anexo 3).
- * Controles Mintrol 3 niveles 2 mL (ver anexo 3).
- * Gasas.
- * Bolsa roja para Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos no anatómicos.
- * Cloro al 10%.
- * Disposición final de la muestra como RPBI.

Fase postanalítica

- * Computadora.
- * Impresora.
- * Papel membretado del CICMED.
- * Sello de la institución.



Análisis estadístico

- * Base de datos general de resultados de la citometría hemática.
- * Base de datos del cuestionario aplicado a los estudiantes (sexo, edad, IMC, Facultad de procedencia).
- * Computadora con el paquete estadístico SPSS versión 22.0 y paquete office 2013.

2.12.2 METODOLOGÍA

La fase preanalítica, analítica y postanalítica mencionadas aquí, fueron realizadas en las instalaciones del CICMED por personal de la misma.

Fase preanalítica

Se hizo la invitación y programación de cita a los estudiantes que fueron seleccionados a partir del cuestionario contestado (ver anexo 4) y previa firma de la carta de consentimiento. Se recibió al paciente citado y se verificaron sus datos para rotular el tubo con K_2EDTA , después se le solicitó que se descubriera el brazo y lo reposara sobre la almohada, sin flexionar el codo, indicándole el procedimiento a seguir para obtener la muestra sanguínea mediante punción venosa. Una vez obtenidas las muestras, éstas fueron dirigidas al área de hematología para su análisis.

Fase analítica

Dentro del área de hematología se verificó que las muestras fueran aceptables (sin hemólisis, lipemia, etc.) y se registraron y etiquetaron con el número de identificación (Id de muestra) consecutivo correspondiente en la bitácora. Después se colocaron en la gradilla de agitación hasta el momento de su análisis, el cual se hizo en un tiempo no mayor a dos horas después de su obtención.

El examen se realizó en el analizador hematológico ABX MICROS 60 OS/OT (después de haber efectuado el control de calidad diario y verificado su buen funcionamiento) y los resultados se imprimieron en hojas membretadas del CICMED. Los resultados fueron



registrados de manera manual en la bitácora de registro y se hizo entrega de esta bitácora y de las hojas impresas del equipo a la secretaria de investigación.

Fase postanalítica

Se capturó el nombre y folio del paciente por parte de la secretaria para su posterior impresión sobre las hojas impresas del equipo. A continuación, el responsable de área revisó, firmó, selló y liberó la bitácora y las hojas impresas. Se hizo entrega de los resultados a la secretaria responsable de otorgar los resultados al paciente y por último, se entregó la bitácora a la secretaria encargada de la captura de resultados en la base de datos general de resultados de laboratorio.

Análisis estadístico

Los resultados fueron reclutados en una base de datos tanto en Excel versión 2013 como en SPSS versión 22.0 para Windows. Se realizó la distribución de frecuencias de los datos y se observaron las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) para saber si los analitos presentaban normalidad; al no presentar una distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney con la intención de encontrar diferencias significativas en los analitos, tomando como variable el sexo y como significancia asintótica bilateral <0.05 para todos los parámetros.

Además, se determinaron los valores de referencia a partir de los percentiles 2.5 y 97.5 tanto de manera general como por la variable de sexo.



CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN



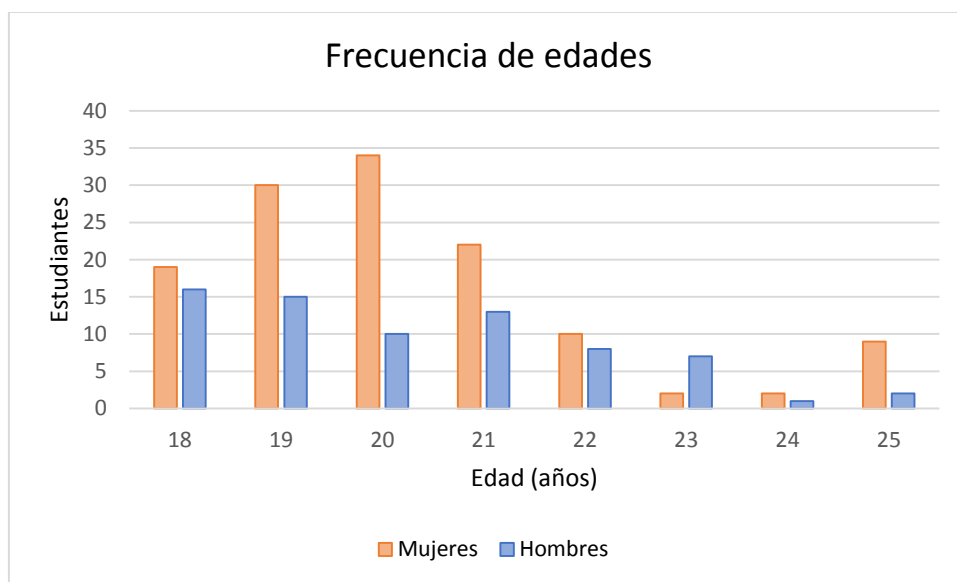
3.1 RESULTADOS

La población de estudio se deriva del proyecto: "La hipersensibilidad a los alimentos y su relación con la composición corporal y el perfil de lípidos en estudiantes de la UAEMéx", en la segunda etapa; realizado en el Centro de Investigación en Ciencias Médicas de la misma Universidad, en la ciudad de Toluca.

Descripción de la población: Los participantes fueron 200 estudiantes del nivel superior de la Universidad Autónoma del Estado de México de cualquiera de las carreras de la facultad de Ingeniería, Medicina, Odontología y Química; cuyas edades oscilaban entre 18 y 25 años.

Participaron 128 mujeres que representan el 64% de la población estudiada, mientras que los 72 varones representan el 36%. El promedio de edad global fue de 20.25 años. En la gráfica 1 se observa con más detalle la composición de esta población.

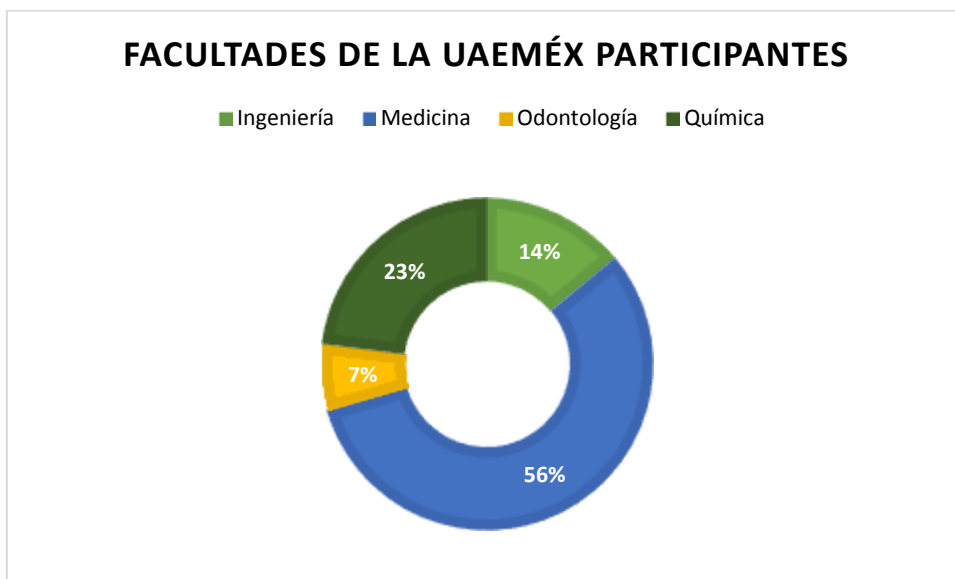
Gráfica 1. Frecuencia de edades en hombres y mujeres.



En la siguiente gráfica se observa el porcentaje de alumnos que participaron en el estudio de acuerdo a la facultad a la que pertenecen. Los estudiantes de la facultad de medicina fueron los que tuvieron mayor participación.



Gráfica 2. Relación de las Facultades participantes.



Se analizaron los datos mediante el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión de datos agrupados para buscar una distribución normal (campana de Gauss) en la población. Los datos de los principales analitos estudiados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Pruebas estadísticas de normalidad (análisis global).

	PLQ	LEU	LINFO	MONO	GRANU	ERI	Hb	Hto	VCM	HCM
n	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Media	256.6	6.4	1.8	0.5	4.0	5.0	15.4	45.2	88.9	30.5
Mediana	252.5	6.3	1.8	0.5	3.8	5.0	15.4	45.0	89.0	30.7
Moda	268.0	6.4	1.8	0.5	3.2	5.3	14.8	47.8	90.0	30.2
DE	54.75	1.66	0.59	0.21	1.40	0.45	1.38	3.96	3.70	1.52
Varianza	2998.19	2.77	0.35	0.04	1.98	0.21	1.91	15.70	13.75	2.33
Asimetría	0.42	1.63	2.22	0.33	2.16	0.24	0.11	0.11	-0.49	-0.45
Curtosis	-0.16	4.85	10.13	0.44	8.13	-0.40	-0.59	-0.63	2.57	2.48
Rango	278.0	11.2	4.6	1.1	10.0	2.3	6.8	18.9	31.0	12.5
Mínimo	133	3.7	0.8	0	1.7	3.88	12.2	36.4	72	23.3
Máximo	411	14.9	5.4	1.1	11.7	6.25	19	55.3	103	35.8



Percentiles										
2.5	168.9	4.1	1.1	0.09	2.2	4.25	12.8	38.0	80.97	27.29
97.5	372.25	10.50	2.8	1.0	7.21	5.94	18.1	52.50	95.0	33.40

Se comparó principalmente lo que fue la media, mediana y moda para saber si la campana de Gauss era mesocurtica (simétrica); en todos los casos la distribución fue asimétrica, obteniendo los siguientes tipos de sesgo:

- * Sesgo hacia la derecha presente en: PLQ, LEU, ERI, Hb y Hto.
- * Sesgo hacia la izquierda presente en: VCM y HCM.

También se calcularon los percentiles 2.5 y 97.5 así como la mediana tanto para hombres como mujeres y se compararon con el análisis global.

Tabla 17. Percentiles de la citometría hemática por sexo y prueba estadística.

PARÁMETRO	HOMBRES			MUJERES			Prueba estadística U de Mann Whitney
	Mediana	Percentiles		Mediana	Percentiles		
		2.5	97.5		2.5	97.5	
n	72			128			
Plaquetas	230	157.2	332.2	267	173.22	380.25	0.000
Leucocitos	5.9	3.8	9.9	6.4	4.3	10.6	0.054
Linfocitos	1.8	1.07	2.8	1.8	1.1	3.23	0.163
Monocitos	0.5	0.15	1.02	0.5	0.11	0.9	0.214
Granulocitos	3.6	2.17	6.9	3.9	2.3	7.61	0.023
Eritrocitos	5.5	4.8	6.1	4.8	4.2	5.3	0.000
Hemoglobina	16.8	14.81	18.32	14.7	12.8	16.28	0.000
Hematocrito	48.9	43.1	53.6	43.2	37.9	48.1	0.000
VCM	89	80.77	94.76	89	81	94.98	0.839
HCM	30.7	27.58	33.8	30.6	27.38	33.3	0.566
CHCM	34.3	32.93	35.7	34.1	32.6	35.7	0.020

Variable independiente: sexo (hombres y mujeres).
El nivel de significancia es de 0.05

Se observó que ninguno de los analitos presentó normalidad, motivo por el cual se buscó una prueba no paramétrica para variables independientes (que en este caso la única variable fue el sexo) con el objetivo de ver si la diferencia entre hombres y mujeres es significativa. Los resultados se muestran en la tabla 17.



Los parámetros que demostraron una diferencia significativa entre hombres y mujeres fueron los eritrocitos, la hemoglobina, el hematocrito, el CHCM y las plaquetas.

Los leucocitos no tuvieron una diferencia significativa, sin embargo, en la cuenta diferencial el grupo de los granulocitos si presentó una diferencia estadísticamente significativa. Para el VCM, HCM, leucocitos, linfocitos y monocitos esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Después se determinaron los valores o intervalos de referencia a partir de los percentiles calculados, éstos se aprecian en la tabla 18, donde pueden compararse con otros intervalos de referencia extraídos de la literatura.

Tabla 18. Intervalos de referencia para la población total.

Parámetro	Intervalo calculado	Intervalo del CICMED	Intervalo población mexicana ¹³
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	168.90 – 372.25	150.00 – 450.00	157.00 – 407.50
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	4.10 – 10.50	4.50 – 10.50	3.71 – 9.96
Linfocitos (x 10 ³ /μL)	1.10 – 2.80	1.20 – 3.20	1.15 – 3.36
Monocitos (x 10 ³ /μL)	0.09 – 1.00	0.10 – 0.60	0.18 – 0.72
Granulocitos (x 10 ³ /μL)	2.20 – 7.21	1.40 – 6.50	1.65 – 7.14
Eritrocitos (x 10 ⁶ /μL)	4.20 – 5.90	4.00 – 6.00	4.40 – 5.82
Hemoglobina (g/dL)	12.80 – 18.10	11.00 – 18.00	13.55 – 17.42
Hematocrito (%)	38.00 – 52.50	35.00 – 60.00	36.60 – 49.17
VCM (fL)	80.97 – 95.00	80.00 – 99.90	83.52 – 98.10
HCM (pg)	27.29 – 33.40	27.00 – 32.00	26.95 – 33.35
CHCM (g/dL)	32.49 – 35.70	33.00 – 37.00	31.30 – 34.60

13. Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes VRD, Presno BJM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. Rev Latinoamer Patol Clin. 2012; 59 (4): 243-250.

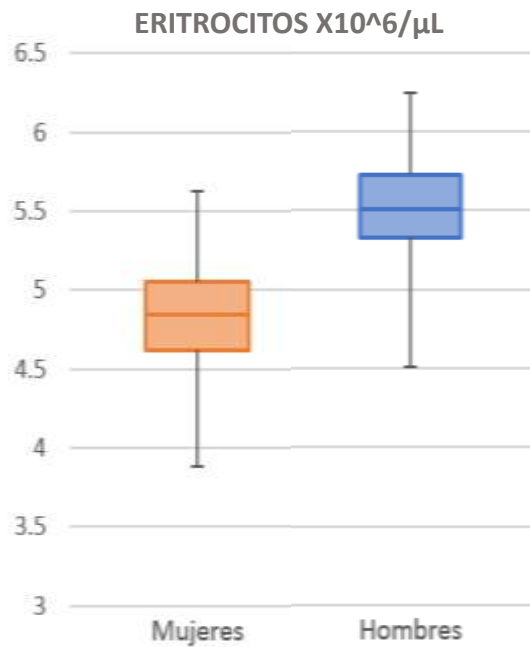
Los intervalos de referencia utilizados en el CICMED son más amplios en su mayoría (tienen un límite inferior más bajo y un límite superior más alto) comparados con los intervalos calculados y con los que reporta Díaz Piedra, et al.

Después se realizaron las siguientes gráficas para examinar de una forma más práctica el comportamiento de los diferentes parámetros que se analizaron.

En la gráfica 3 es evidente que los hombres tuvieron mayor número de eritrocitos en comparación con las mujeres y como ya se analizó anteriormente, esta diferencia si es significativa, teniendo una mediana de 4.8 y 5.5 eritrocitos x10⁶/μL para mujeres y hombres respectivamente.



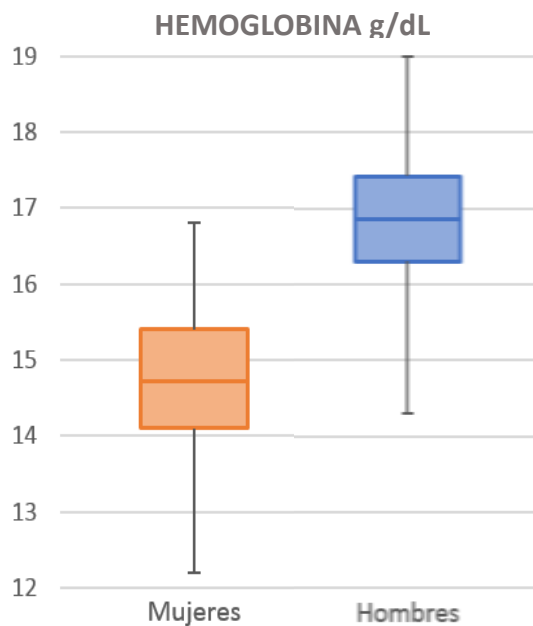
Gráfica 3. Cantidad de eritrocitos $\times 10^6/\mu\text{L}$ en hombres y mujeres.



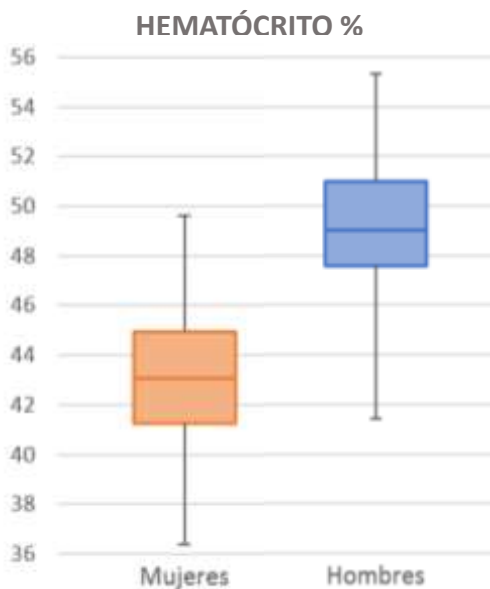
En la gráfica 4 se muestra la diferencia entre hombres y mujeres en el caso de la hemoglobina, notando de igual forma que los hombres presentan más hemoglobina (con una mediana de 16.8 g/dL) que las mujeres (con una mediana de 14.7 g/dL).



Gráfica 4. Comparación entre hombres y mujeres para hemoglobina en g/dL.



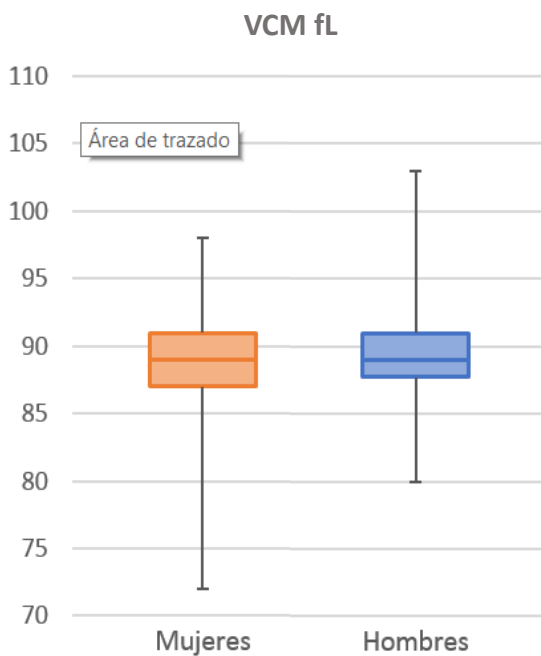
Gráfica 5. Diferencia entre hombres y mujeres para hematocrito en %.



Al igual que la hemoglobina y los eritrocitos, el hematocrito es más elevado en hombres que mujeres. La mediana para mujeres fue de 43% y para los hombres de 49%. Esta diferencia si es significativa.

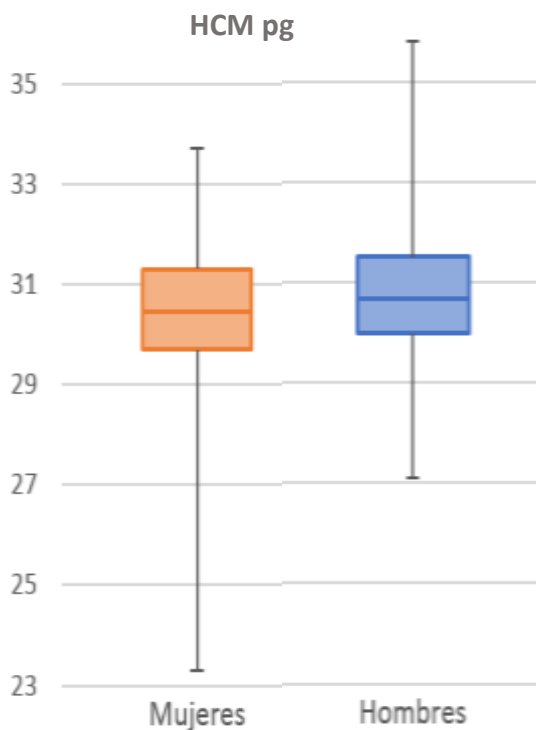


Gráfica 6. Comparación entre hombres y mujeres para VCM en fL.



En la gráfica 6 se comparó el VCM, el cual no tuvo diferencia entre sexo. La mediana fue de 88.9 fL para ambos sexos.

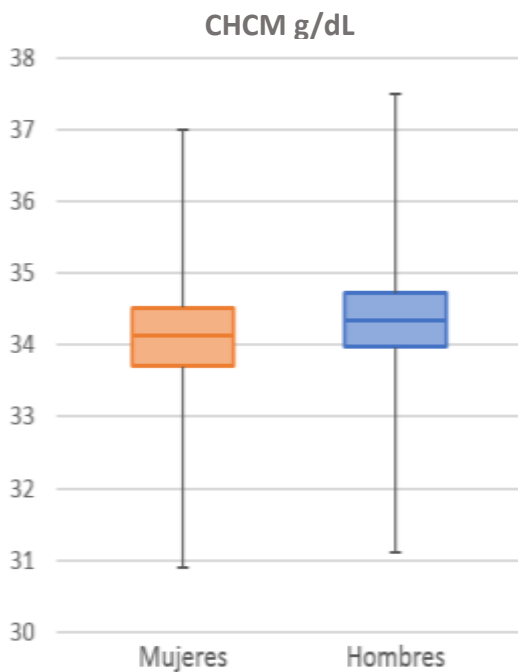
Gráfica 7. Cantidad de HCM en pg en hombres y mujeres.



La cantidad de HCM para hombres y mujeres tampoco fue significativa, obteniendo medianas muy similares entre hombres y mujeres, siendo de 30.6 y 30.4 pg respectivamente.

De igual forma podemos ver que en la gráfica 8 la CHCM no cambia significativamente entre las mujeres y los varones. Las medianas de cada grupo también tienen similitud con 34.1 g/dL para las mujeres y 34.3 en el caso de los varones.

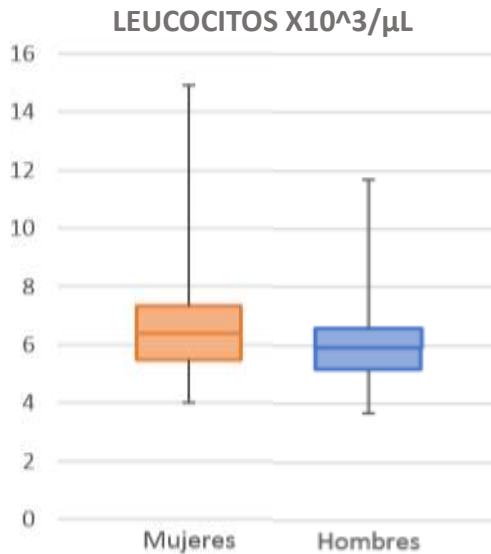
Gráfica 8. Comparación entre hombres y mujeres para CHCM en g/dL.



En la gráfica 9 puede observarse que no hay mucha variación para la cantidad de leucocitos en hombres y mujeres.

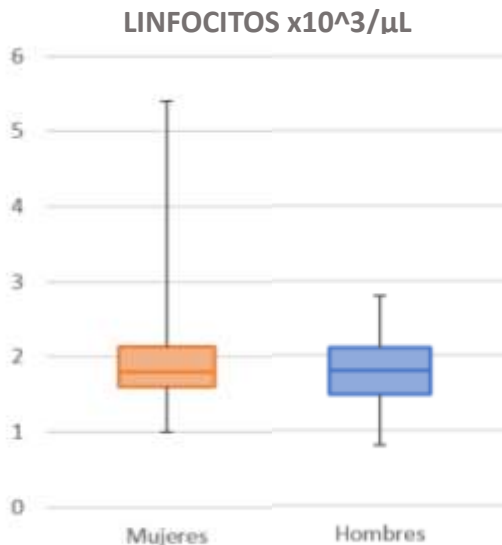


Gráfica 9. Diferencia entre hombres y mujeres para leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$.



En este caso, la mediana para los leucocitos de mujeres fue de 6.4 leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$ y para los hombres de 5.95 leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$.

Gráfica 10. Diferencia entre hombres y mujeres para linfocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$.

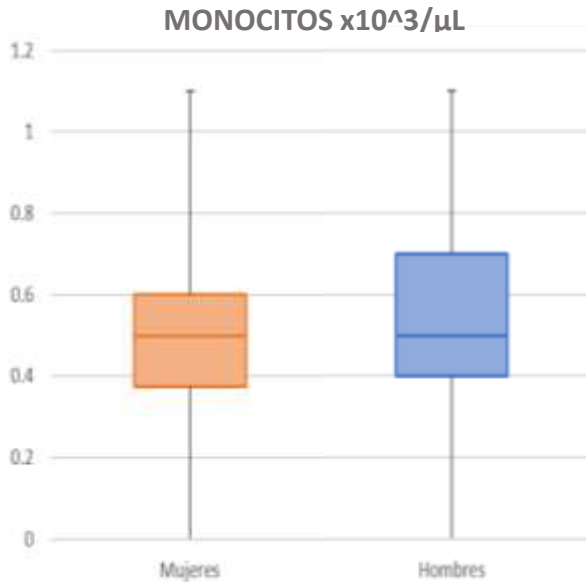


Aquí se observa que la diferencia entre sexos no existe, por lo que se demuestra que ésta no es significativa. La mediana es de $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ para ambos sexos.

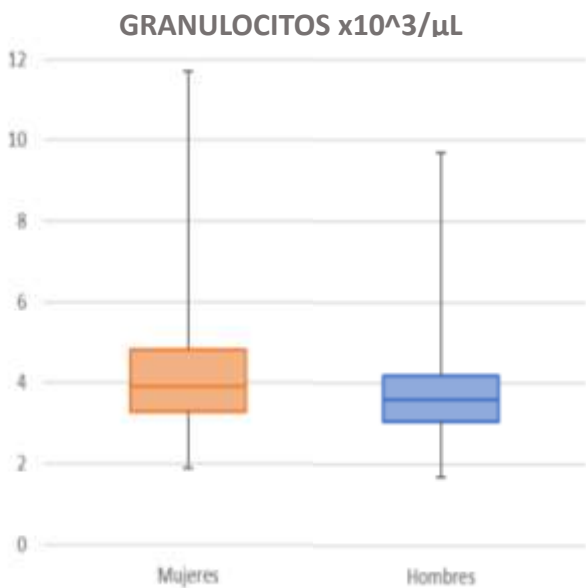
Por otro lado, en la gráfica 11 tampoco hay grandes diferencias, inclusive la mediana para ambos sexos fue de $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$.



Gráfica 11. Cantidad de monocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$ en hombres y mujeres.



Gráfica 12. Comparación de los granulocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$ en hombres y mujeres.

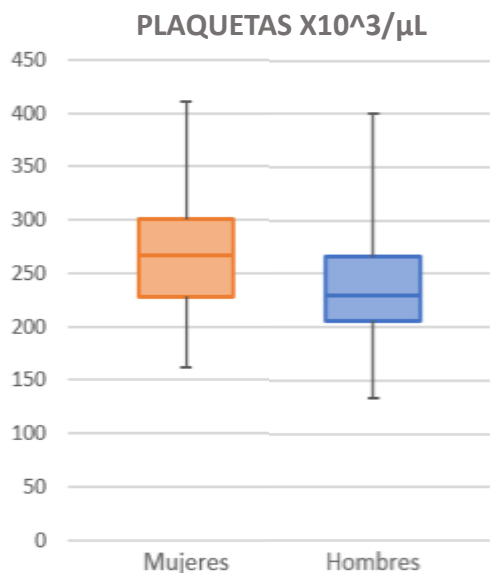


En el caso de los granulocitos la diferencia no es aparente, sin embargo este parámetro si fue estadísticamente significativo, habiendo ligeramente más granulocitos en el caso de las mujeres.

En la gráfica 13 se observa la diferencia en las plaquetas de hombres y mujeres, a pesar de que se observa una diferencia, ésta no es significativa.



Gráfica 13. Comparación entre hombres y mujeres para plaquetas.



Las mujeres presentaron una mayor cantidad de plaquetas; presentando una mediana de 267 y 230 plaquetas x 10³/μL para mujeres y hombres respectivamente.

Por último, en la tabla 19 se resume el comportamiento de los parámetros analizados dependiendo del sexo (si son elevados, bajos o no difieren entre sí) y si tienen una diferencia significativa o no.

Tabla 19. Comportamiento de los parámetros de la CH entre hombres y mujeres.

Parámetro	Mujeres	Hombres	Diferencia significativa
Plaquetas	↑	↓	Si
Eritrocitos	↓	↑	Si
Hemoglobina	↓	↑	Si
Hematocrito	↓	↑	Si
VCM	=	=	No
HCM	↓	↑	No
CHCM	↓	↑	Si
Leucocitos	↑	↓	No
Linfocitos	=	=	No
Monocitos	=	=	No
Granulocitos	↑	↓	Si



3.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al momento de aplicar la ciencia para monitorear la salud de los seres humanos empezamos a ver implicados muchos factores que afectan al resultado final, la ciencia es exacta, objetiva, pero ¿qué pasa cuando se aplica a organismos vivos? Las cosas se vuelven más subjetivas y se debe tomar en cuenta todo aquello que nos puede ayudar para dar una interpretación y un diagnóstico más claro y objetivo.

Dentro del laboratorio clínico es importante tomar en cuenta la variabilidad analítica y la variabilidad biológica. En este estudio se pretendió mostrar que sí existe una variación biológica entre hombres y mujeres al emplear la citometría hemática para la determinación de varios parámetros.

En general, hubieron diferencias significativas en todas las series de la citometría hemática (serie roja, serie blanca y plaquetas), aunque esta diferencia no abarcó a todos los parámetros analizados.

Dentro de la serie roja los parámetros que se vieron afectados de manera significativa por el sexo fueron los eritrocitos, la hemoglobina, el hematocrito y la CHCM. En todos los casos el valor fue más elevado en varones, de acuerdo con la literatura, esta elevación se ve influenciada por varias razones, entre ellas se encuentra la producción de testosterona que se ve implicada en la producción de eritrocitos (eritropoyesis), motivo por el cual es más común encontrar eritrocitosis en los hombres³⁷. Otro factor está dado por la composición corporal, las mujeres tienen mayor cantidad de grasa mientras que los hombres mantienen una masa muscular más alta, a mayor cantidad de tejido muscular se necesita una mayor irrigación sanguínea para llevar oxígeno a los músculos. También se pueden ver afectados estos valores por la menstruación, en general, las mujeres pierden 80 mL de sangre cada mes, lo que implica una ligera descompensación de hierro y hemoglobina principalmente²⁸.

El VCM no presentó ninguna diferencia entre sexos, esto se debe a que este parámetro solamente mide el volumen del glóbulo rojo⁶, el cual no se distingue entre hombres y mujeres.

Por otro lado, la HCM si hace distinción entre hombres y mujeres por involucrar a la hemoglobina⁶, ésta fue ligeramente más elevada en hombres aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Como sabemos, la HCM y la CHCM determinan la cromía (coloración) del hematíe, sin embargo la CHCM es más representativa ya que ésta es medida en 100 mL de sangre.

Al igual que en la literatura¹⁹, aquí no se encontró diferencia para los leucocitos, pero al realizar el recuento diferencial (absoluto) se observó algo interesante, ya que hubo una diferencia estadísticamente significativa para los granulocitos, siendo ligeramente más altos en mujeres que en varones. No hay mucha información sobre si hay relación entre los leucocitos y el sexo, sin embargo existen artículos y revisiones bibliográficas (sobre todo de



reproducción asistida) donde mencionan que hay una relación entre el sistema inmune y el sistema endocrino en las mujeres, pero esto es mayormente estudiado en el fluido folicular y no en sangre periférica, encontrando que el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es producido en mayor cantidad en el fluido folicular antes de la ovulación, aumentando así, el número de granulocitos presentes en el aparato reproductor femenino. Por otra parte, Espey publicó una revisión en 1994 donde comparó a la ovulación con el proceso inflamatorio al encontrar a nivel de circulación general indicios de cambios similares a los observados en una reacción inflamatoria ⁵². Esto podría sugerirse como un factor que explique lo ocurrido en este estudio, sin embargo no se puede llegar a una conclusión concreta ya que para este estudio sólo se les pidió a las participantes que no estuvieran menstruando, pero en ningún momento se les pidió información sobre en qué fase de su ciclo menstrual se encontraban a la hora de tomar la muestra.

No hubo diferencia alguna en los monocitos y los linfocitos, esto puede deberse a que existen cantidades muy pequeñas de estas células en sangre periférica, ya que en general, la sangre es sólo un lugar temporal de los leucocitos ³.

Al analizar las plaquetas, éstas si tuvieron una diferencia significativa, siendo más elevadas en mujeres que en hombres, sin embargo, no se encontró información acerca de esta tendencia. Autores como Álvarez Ballano y colaboradores mencionan que la anemia por deficiencia de hierro se asocia con trombosis, por lo que las mujeres menstruantes tienen mayor probabilidad de padecer este tipo de anemia con una elevación de plaquetas secundaria ⁵³, sin embargo, en este estudio todas las pacientes se encontraban sanas.

También se establecieron los intervalos de referencia para esta población estudiantil y se compararon con los del CICMED y con los de población mexicana estudiada por Díaz Piedra y colaboradores ¹³. Lo primero que pudo observarse es que, al emplear estos intervalos para población de todas las edades, el CICMED tiene intervalos más amplios que los que se determinaron aquí, no obstante la diferencia entre éstos es mínima, pudiendo deberse a que la población que analizan se encuentra a la misma altitud y al haber realizado los análisis de este estudio en el mismo laboratorio se evitaron variaciones analíticas en cuanto al método, el equipo utilizado y sus medidas de control de calidad.

Después, al comparar los intervalos calculados con los de Díaz Piedra, la variación también fue mínima, observando solamente que la población de este estudio presentó un límite superior más elevado para hemoglobina en comparación con los de su artículo, pudiendo deberse a la diferencia de altitud, ya que nuestra población de estudio se encuentra a mayor altura que la otra (que se encuentra en la Ciudad de México).



**CAPÍTULO IV:
CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES**



CONCLUSIONES

Después de analizar los resultados obtenidos se llegó a las conclusiones siguientes:

- * Existe variabilidad biológica interindividual por sexo.
- * La serie roja es la que muestra más analitos con variabilidad biológica, éstos son los eritrocitos, la hemoglobina, el hematocrito y CHCM, que son más altos en hombres.
- * No hubo diferencias significativas para el VCM y la HCM.
- * Dentro de la serie blanca sólo hubo variabilidad biológica para los granulocitos, siendo mayores en mujeres.
- * De manera general, los leucocitos no tuvieron diferencias significativas al igual que los linfocitos y los monocitos.
- * Las plaquetas fueron más altas en las mujeres, presentando una diferencia significativa.
- * Variables como la edad, el sexo y la altitud pueden causar ligeros cambios en los intervalos de referencia, como se observó en la literatura ¹³.

RECOMENDACIONES

- * Se sugiere, en caso de ser posible, tener tamaños de muestras mayores para este tipo de estudios para la obtención de resultados más acertados.
- * Sería interesante determinar si existe otro tipo de variabilidad biológica, principalmente aquella que está relacionada con patologías actuales como la Diabetes Mellitus, el sobrepeso y la obesidad.
- * Si se desea comparar variables como el IMC es recomendable tener cuatro poblaciones (bajo peso, normo peso, sobrepeso y obesidad) cuyo número de muestra sea el mismo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Moral JJ, Fernández EM, Conde AMA. Importancia del orden del llenado de los tubos de muestras sanguíneas por Enfermería. NURE Inv. (Revista en Internet). 2011; 8(54).
2. Pineda TD, Ruíz MG. El laboratorio clínico y la función hormonal. Preatalítica, analítica, postanalítica y calidad. En: El Laboratorio Clínico y la Función Hormonal. Editor LABCAM (Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos). España. 2011. p. 13-54.
3. García GFM, Heredia GA, Neri TDY, Rivera CJM, Dávila SF. Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Leucocitos (Segunda parte). Rev Sanid Milit Mex. 2012; 66(1): 38-46.
4. Pagana K, Pagana T. Laboratorio clínico: indicaciones e interpretación de resultados. 1ª ed. México: El Manual Moderno; 2015.
5. Llivisaca CRE. Cambios hematológicos en relación con el ejercicio, en deportistas del atletismo de la Federación Deportiva Provincial de Loja [Tesis]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja. Área de la Salud Humana; 2013.
6. Jaime PJC y Gómez AD. Hematología: la sangre y sus enfermedades. 3ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2012.
7. Crowley LV. Una introducción a la enfermedad humana: correlaciones en patología y fisiopatología. 9ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2014.
8. Zamora GY. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2012; 28(2): 141-150.
9. Hernández RLH. Avances y aplicación clínica de la citometría hemática automatizada. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2013; 29(1).
10. Carbia C, Fink N, Lazarowski A. Automatización del Hemograma. [Acceso 20 octubre 2015]. Disponible en: www.campusvirtual.unt.edu.ar/mod/resource/view.php?id=59602.
11. March RGA, Eiros BJM. Citometría de flujo: Fundamento, instrumentación y aplicaciones en microbiología clínica. Rev Electron Biomed. 2012; 3: 45-53.



12. Caracciolo B, Muzietti S, Pandolfo M, Negri G, Mazziotta D, Bustos D. Variabilidad biológica de aldolasa sérica: su utilidad en la interpretación de los resultados. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2012; 46 (1): 53-7.
13. Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes VRD, Presno BJM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2012; 59 (4): 243-250.
14. Martínez LMS, López BJ, Hijano VS, Orgaz MT, Díaz PJ. Actualización de la Fase Preanalítica de los Laboratorios Clínicos del Hospital "Cruz Roja" del Ingesa de Ceuta – Primera Parte. *Bioanálisis*. 2012; 8-30.
15. Guzmán DAM. ¿Cuándo dos exámenes seriados de laboratorio representan un cambio en el estado de salud de un paciente? *Rev Med Chile* 2010; 138: 780-783.
16. Contrera VN, Cedeño RE, Vázquez SM. Efectividad de la terapia floral de Bach en pacientes con alcoholismo crónico. *MEDISAN* 2012; 16(4): 519-525.
17. Vaca JOS. Valoración de la morfología celular sanguínea y su relación con el consumo de alcohol en personas internadas en los centros de rehabilitación para alcohólicos de la ciudad de Ambato [Tesis]. Ecuador: Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud; 2015.
18. Climent B, Gago N, Llerena G, González V. Patología médica asociada al consumo perjudicial de alcohol. En: *Monografía sobre el alcoholismo*. Editor SOCIDROGALCOHOL. España. 2012. p. 182-215.
19. García MLA, Contreras I, Estrada JA. Valores de referencia del hemograma completo en escolares de 8 a 12 años de edad residentes a 2.760 m sobre el nivel del mar. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(4):221-228.
20. Bernaola AM, Ponce MJA. Los riesgos de la altitud y su prevención. *Seguridad y salud en el trabajo*. 2012; (68): 6-12.
21. Hurtado MR, Mellado OY, Flores RG, Vargas VP. Semiología de la citometría hemática. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2010; 53(4): 36-43.
22. Navia MP, Pereira RC, Castillo F, Rios C, Odi Y. Fórmula leucocitaria y plaquetas en la eritrocitosis de altura. *Comunicación preliminar. Cuadernos del Hospital de Clínicas*. 2004; 49 (1): 63-68.



23. Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. 23 de noviembre del 2010.
24. Sanhueza ML, Concha LL, Durruty AP, García RAM. Alteraciones hematológicas en la Diabetes Mellitus. *Rev. chil. endocrinol. diabetes.* 2014; 7 (4): 137-142.
25. Román S, Ojeda GC, Panduro A. Genética y evolución de la alimentación de la población en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2013; 21 (1): 42-51.
26. Astudillo REP. Relación entre los niveles de hemoglobina y hematocrito y los hábitos alimentarios de diferentes tipos de personas vegetarianas que asisten a Ming Yuen Restaurante Vegetariano en mayo 2013 [Tesis]. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Enfermería; 2013.
27. Cannizzaro CM, Paladino MA. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. *Anestesia, Analgesia y Reanimación.* 2011; 24(2): 59-74.
28. Rodríguez MA, Mina DM, Inchaustegui JL, Hernández B, Lee FC, Hernández E, Martínez LC. Análisis de los indicadores hematológicos en donadores que acuden al banco de sangre del Hospital General de Tapachula (Chiapas, México) de Enero-Marzo 2011. *Hig. Sanid. Ambient.* 2012; 12 (1): 846-852.
29. Orquín OE, Vega RV, Ribelles GA, López AB. Cambios hematológicos en corredores populares después de una maratón (test de estrés). *Rev. Cub. Med. Dep. & Cul. Fís.* 2013; 8 (1).
30. Cervantes BMS. La cerveza como bebida rehidratante después del ejercicio. Efectividad y seguridad para el consumidor [Tesis doctoral]. España: Universidad de Granada. Facultad de Medicina. Departamento de Fisiología; 2011.
31. Carranza MMD, Yera CM, de la Cruz TB, Sarabia CE, Ribas SJ, Naranjo OJ. Alteraciones de la hemostasia en ejercicio de alta intensidad. A propósito de un caso. *Rev Andal Med Deporte.* 2011; 4(4): 175-177.
32. Cortés F, Hertramf E, Castro R, Uauy R. Importancia de la nutrición preconcepcional y de los contaminantes químicos y microbiológicos sobre el pronóstico reproductivo. En: *Guías de alimentación para la mujer.* Universidad de Chile. Chile, 2015. p. 39-50.



33. Rico RMG, Vega RGB. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80(5): 332-340.
34. Barañaño RI. Inmunología del embarazo. *Invest Clin.* 2011; 52(2): 175-194.
35. Capote BMI, Segredo PAM, Gómez ZO. Climaterio y menopausia. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2011; 27(4): 543-557.
36. Rivera MDC, Bayona ASY. Climaterio y función sexual: un abordaje integral a la sexualidad femenina. *Revista CES Salud Pública.* 2014; 5(1): 70-76.
37. Gonzales GF. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011; 28(1): 92-100.
38. Barrigas JDE, Vela MFD. Cambios en la hemoglobina y ferritina en donantes de sangre total después de 45 a 60 días de la donación durante el período de agosto-octubre 2014 en la Cruz Roja de Chimborazo Ecuador [Tesis]. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina; 2014.
39. León TEJ, Toirac UNM, Navarro DD. Déficit de estrógeno e inmunidad, una aproximación sugerente a la mujer posmenopáusica. *Rev Cubana de Endocrinología.* 2015; 26(3): 292-303.
40. León TEJ, Hernández DEB, Cubas DI, Rodríguez AJ, Cabrera RE. Mecanismos inmunológicos e infertilidad femenina. *Rev Cubana Endocrinol.* 2015; 26(2).
41. Barrera CA, Rodríguez GA, Molina AMA. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51 (3): 292-299.
42. Valladares SA, Suárez SF, Burguete GAI, Cruz M. Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52(Supl 1):S88-S93.
43. González QY, Cuevas E, Cruz LR, Carrillo CP, Rodríguez AJ, Martínez GM. Relación entre células sanguíneas y variables metabólicas en mujeres indígenas de diferentes edades que viven a gran altitud. *TIP Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol.* 2014; 17(2): 11-116.
44. Reyes JM. Características inflamatorias de la obesidad. *Rev Chil Nutr.* 2010; 37(4): 498-504.



45. Carrillo ER, Carrillo CDM, Carrillo CCA, Carrillo CLD. Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2013; 20(1): 17-20.
46. Guerrero LCM, Muños HJA, de Miera JBS, Reynales SLM. Consumo de tabaco, mortalidad y política fiscal en México. *Salud Pública de México.* 2013; 55(S2): S276-S281.
47. Asadurian P. Exposición al humo del tabaco y trombosis. *Rev Urug Cardiol.* 2011; 26: 225-230.
48. Vences AMA, Gama VL. Inflamación subclínica en 18,310 donadores de sangre fumadores y no fumadores: la cuenta de leucocitos de sangre periférica como marcador de inflamación. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2013; 60(1): 33-42.
49. Sandoya E. impacto del tabaquismo y del humo de segunda mano en la salud cardiovascular. *Arch Med Interna.* 2011; 33(1): 29-38.
50. Hernández NJ, Valdés YM. Riesgo cardiovascular durante el climaterio y la menopausia en mujeres de Santa Cruz del Norte, Cuba. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2014; 79(1): 14 – 20.
51. Esteve PS, Bosch PE, Ortuño AM. Implementación de la variabilidad biológica como objetivo de la calidad en un laboratorio clínico. *Rev Lab Clin.* 2010; 3(4): 153 – 160.
52. Inza R, Van TG. Citoquinas y ovulación. *Revista SAEGRE.* 2011; 18 (3): 44 – 59.
53. Álvarez BD, Barragán AA, Gracia RM, Chena AJA. Anemia y hemocromatosis. Dieta controlada en hierro. En: *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo.* Ediciones Díaz de Santos. España. 2012. p. 359.



ANEXOS



ANEXO 1

Calidad

La garantía de calidad comprende a todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas necesarias para proporcionar adecuada confianza de que un producto, proceso o servicio cumple determinados requerimiento para la calidad. Es una herramienta para asegurar la confiabilidad de los datos de laboratorio y tiene como objetivo lograr exactitud y precisión ^A.

De manera más específica, en el laboratorio clínico la calidad debe ser controlada de manera interna (por ejemplo revisando las especificaciones de los proveedores de reactivos) y externa (a partir de programas de índole estatal, nacional y/o internacional). La premisa fundamental del control de calidad en el laboratorio es la de garantizar relevancia médica, en la que destaca la seguridad del paciente ante todo. En el ámbito de la medicina basada en evidencia, calidad es sinónimo de seguridad ^B.

En nuestro país la Norma Oficial Mexicana 007-SSA3-2011 (al igual que la norma ISO 15189) específica que los laboratorios Clínicos Mexicanos deben contar con un responsable sanitario que:

1. Vigile que el laboratorio aplique un programa interno de control de calidad.
2. Participe en un programa de evaluación externa.
3. Apruebe la evaluación de cada una de las pruebas.
4. Desarrolle una investigación dirigida para solucionar la problemática de aquellos análisis en los que la calidad no sea satisfactoria ^{B, C}.

A continuación se describe brevemente algunos de los aspectos que comprenden la calidad.

Error sistemático

El error sistemático, también conocido como sesgo, se define como la diferencia entre la medida de un número infinito de mediciones de una magnitud, realizada bajo condiciones de repetitividad, y el valor verdadero ^D.

Carbia y colaboradores concuerda con que se trata de una falta de exactitud, para ellos, la exactitud es la medición de la concordancia entre el valor medido y el valor verdadero ^A.

Este error siempre se haya presente en el laboratorio, siguiendo una tendencia que desplaza la media de una población de su valor real. Puede ser debido a errores de muestreo, errores propios del método, cambio en los materiales de control y calibración o errores del personal. Para su determinación es necesario disponer de los datos proporcionados por programas de garantía externa de calidad, cuyos valores medios para una determinada magnitud se consideran una aproximación al valor verdadero de la medición ^D.



Error aleatorio

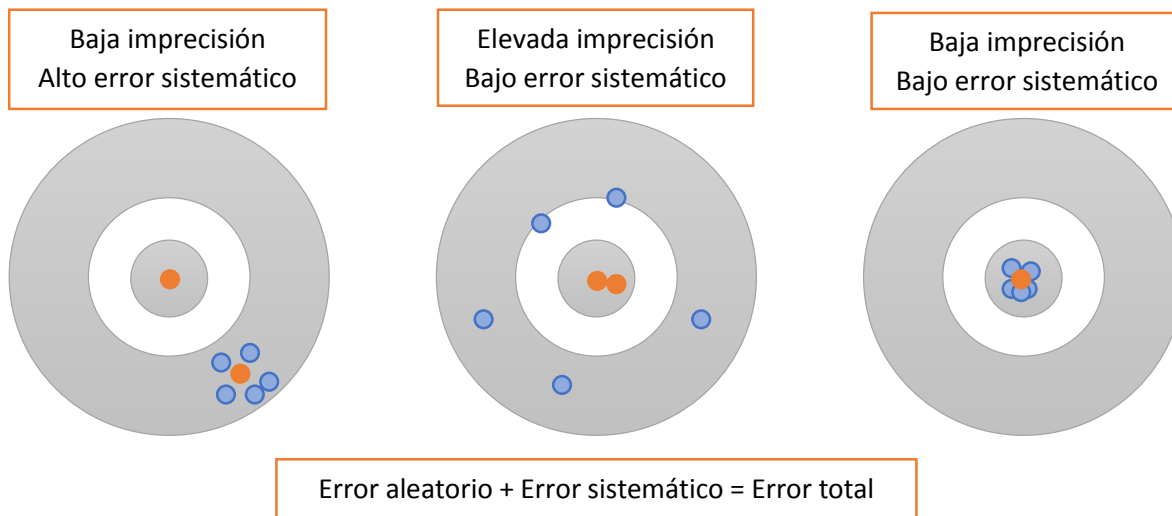
La precisión puede definirse como la concordancia entre repeticiones de una misma muestra ^A. Por lo tanto, el error aleatorio, también conocido como imprecisión, se define como la dispersión de resultados de medidas independientes obtenidas bajo condiciones específicas.

La magnitud y dirección de estos errores no puede ser predicha, y son el resultado de lecturas incorrectas de los instrumentos, cálculos erróneos, cambios en el uso de especímenes o reactivos y estándares mal preparados. Puede expresarse como desviación estándar (DE) o como coeficiente de variación de la media (CV), utilizándose el primero en el uso rutinario del laboratorio y el segundo en la comparación de la precisión de diferentes sistemas analíticos ^D.

Error total

Se define como la discrepancia entre el resultado de una única medición y el valor verdadero de la magnitud biológica medida. Su cálculo teórico es el resultado de la suma entre error sistemático y error aleatorio. En la práctica, sin embargo, este valor se obtiene en base a la comparación de una medida realizada en el laboratorio con la propuesta por un programa de control de calidad externo ^D.

Figura. Analogía de la diana para ilustrar imprecisión y error sistemático.



Tomado y modificado de Pineda TD, Ruíz MG. El laboratorio clínico y la función hormonal. Preanalítica, analítica, postanalítica y calidad. En: El Laboratorio Clínico y la Función Hormonal. Editor LABCAM (Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos). España. 2011. pp. 41.



Control de calidad interno

En el laboratorio, el control de calidad interno está íntimamente ligado al control de calidad externo, ambos están enfocados en evaluar la variabilidad analítica y específicamente a la fase analítica del proceso. Lo que se evalúa principalmente es la trazabilidad y la validación.

Se entiende por trazabilidad a la propiedad del resultado de una medida o del valor de un estándar el cual pueda estar relacionado con referencias especificadas, usualmente estándares nacionales o internacionales, a través de una cadena continua de comparaciones, todas con incertidumbres conocidas ^E.

La trazabilidad es responsabilidad del fabricante, el laboratorio debe solicitar su documentación. La validación es responsabilidad del laboratorio, por lo que debe revisar y cumplir las recomendaciones del fabricante, sin limitarse a ellas ^B.

Gráficos de Levey – Jennings

Existen herramientas estadísticas que se utilizan para implementar el CCI, la más utilizada es la que emplea los gráficos de Levey-Jennings junto con las reglas de Westgard. Hay equipos cuyo software realiza estos gráficos de forma automática, sin embargo, aquí se mencionará brevemente en qué consiste:

- * Primero se elige la muestra control que se utilizará. El material usado para el control de la calidad debe ser lo más similar posible, en todos sus aspectos, a la sangre entera fresca y deberá estar sujeto a los mismos procedimientos que los muestras de los pacientes, tanto en el tratamiento previo a la medición de la muestra control como durante la fase analítica. Este aspecto es clave porque la falta de estabilidad de los materiales de control constituye un problema serio ^A.
- * Después de obtener 20 datos del analito determinado se calcula la media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) como se muestra a continuación:

Media (\bar{x}): se calcula sumando los valores medidos y dividiendo por el número total de mediciones en el grupo.

Desviación estándar (DE): $DE = \sqrt{\sum (\bar{x} - \bar{x})^2 / n-1}$

Coefficiente de variación (CV): $CV = (DE / \bar{x}) \times 100$

- * Elaborar un gráfico de Levey–Jennings por cada 20 datos del analito determinado (como el que se muestra más adelante).



- * Implantar una rutina de determinaciones, y educar al personal técnico responsable de la utilización del sistema analítico.
- * Evaluar el gráfico mediante métodos estadísticos, por ejemplo reglas de Westgard.

Figura. Descripción de las reglas de Westgard ^F.

	Regla	Descripción
Reglas que indican error aleatorio	1 _{2s}	Indica si un control evaluado excede el límite de 2 DE. Alerta.
	1 _{3s}	Indica si un control evaluado excede el límite de 3 DE. Detecta un error aleatorio inaceptable y el inicio de un posible error sistemático.
	R _{4s}	Cuando dos valores consecutivos de diferentes controles se encuentra uno por debajo de menos 2 veces la DE y otro por arriba de 2 veces la DE.
Reglas que indican error sistemático	2 _{2s}	Cuando dos puntos consecutivos exceden del mismo lado 2 DE. Alerta.
	4 _{1s}	Cuando 4 resultados de control superan 1 DE del mismo lado. Posible error sistemático y se resuelve calibrando o mantenimiento del sistema. Alerta.
	10 _x	Diez puntos consecutivos se encuentran del mismo lado por encima o debajo de la media. Para un control indica una diferencia que debe ser considerada como alerta.

Las causas potenciales de errores aleatorios comprenden las burbujas en el sistema de líneas, pipetas y jeringas de toma de los reactivos o de las muestras, fluctuación de corriente eléctrica, fluctuación de lecturas o cálculos, fluctuaciones de temperaturas.

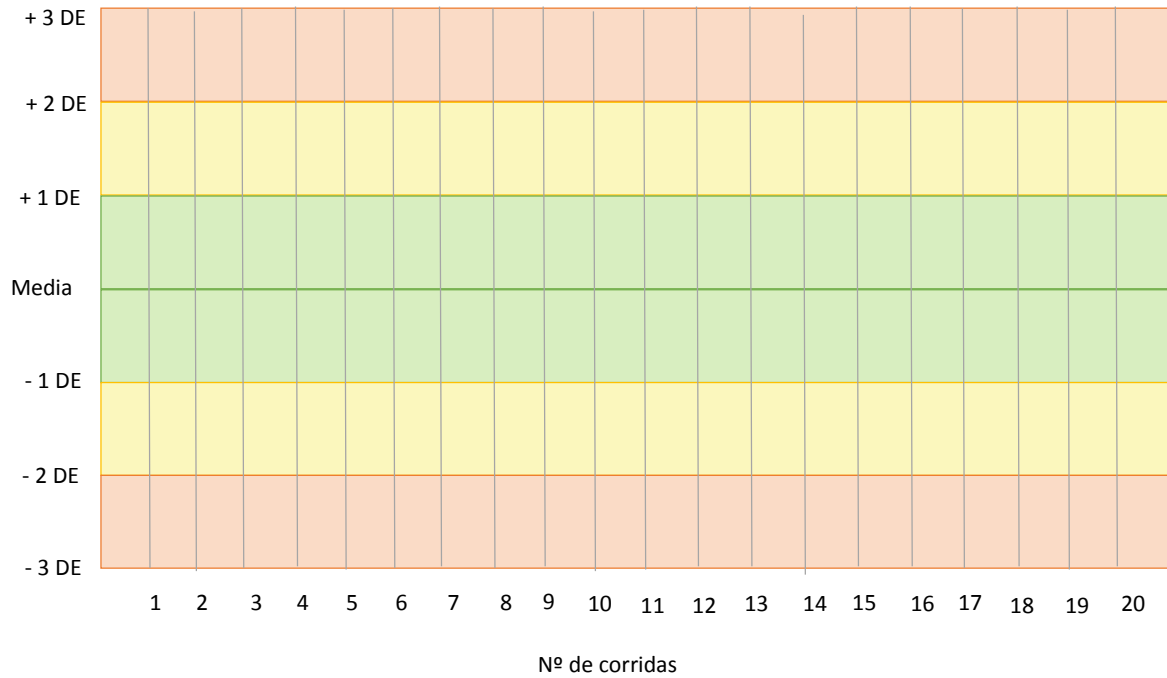
Por otro lado, algunas causas potenciales de errores sistemáticos pueden ser por motivos relacionados con problemas de reactivos, calibración y controles; cambio o reemplazo de reactivos, nuevo lote o descomposición de los mismos, calibración reciente, deterioro lento del instrumento o partes del mismo. Es un mal hábito repetir el control múltiples veces sin verificar la causa mediante los pasos anteriores ^F.



Ejemplo de gráfica de Levey Jennings para control de calidad interno

Prueba:
Mes:
Método:
Equipo:

Controles:
Nº de lote:
Fecha de caducidad:



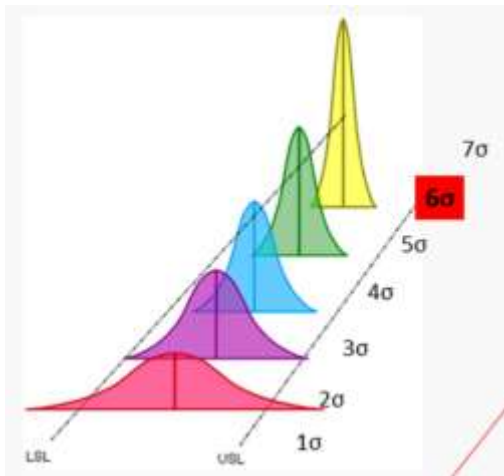
Comentarios:



Modelo seis sigma

Otra herramienta estadística que empezó a utilizarse en el área industrial y ahora también es aplicada en el área clínica es la implementación de sigma métrico. La aplicación de la metodología *six sigma* ayuda a cuantificar el desempeño de las pruebas. Aunque es una herramienta bastante útil en la fase analítica, no sustituye otras formas de control de calidad. Algunas ventajas de su aplicación son ayudar a disminuir el número de reprocesos del material de control, falsos rechazos, recalibraciones y el tiempo invertido en la búsqueda de soluciones de errores aleatorios; que a su vez, puede incrementar la confiabilidad del sistema de medición, homogenización de procedimientos y ganancia económica por prueba ^G.

La sigma (σ) hace referencia al número de desviaciones estándar o típicas que se incluyen dentro del límite aceptable preestablecido. El valor sigma ideal implica que la variabilidad de un proceso debe caber 6 veces dentro del error total admisible, para considerar que el proceso funciona de forma óptima ^H.



Nivel sigma σ	DPO	% Defectos	% Buenos
6	3.4	0.00034	99.9997
5	233	0.023	99.977
4	6,210	0.62	99.38
3	66,807	6.7	93.3
2	308,537	30.9	69.1
1	691,62	69.1	30.9

Figura y datos tomados de Lean Solutions. ¿Qué es six sigma? Disponible en:

<http://www.leansolutions.co/conceptos/que-es-six-sigma/>

DPO: Defectos por Millón de Oportunidades.

La mayoría de las empresas tradicionales se encuentran en un nivel 3 sigma, evidentemente la meta es pasar de a un nivel 6 sigma con 3.4 defectos por millón de oportunidades. Para mejorar los procesos Six sigma trae un manual de instrucciones llamado ciclo DMAIC (Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar) que es un proceso de mejora, sistemático, científico y basado en hechos; elimina pasos improductivos y con frecuencia se enfoca en mediciones nuevas y aplica tecnologías de mejoramiento ^I.



Control de calidad externo

Los programas de control de calidad externos son independientes y complementarios del control de calidad interno y se diseñaron para disminuir la variabilidad entre laboratorios. Estos programas suelen ser organizados por organismos oficiales vinculados al sector Salud o fabricantes de materiales de control.

El concepto central es que los laboratorios de la red miden uno o muchos analitos, en porciones o alícuotas de un mismo material de control y cuyos valores le son desconocidos. El ente organizador recopila los datos de los laboratorios, de la metodología, del instrumental y de las unidades empleadas y toda la información relevante, lleva a cabo un estudio de los resultados que, luego entrega a cada participante. Cada programa establece la periodicidad de las entregas en el mismo, el número de observaciones y el número de materiales distintos que utiliza ^B.

A partir de los resultados obtenidos del total de los laboratorios participantes, empleando el mismo material de control, para cada metabolito o enzima se calcula el valor de consenso que representa la media o mediana de los resultados de los laboratorios. Con el valor de consenso y para cada resultado en lo particular de cada laboratorio se calcula el porcentaje de error con la siguiente fórmula:

$$\%Error = \frac{(Valor\ del\ laboratorio - valor\ de\ consenso)}{Valor\ de\ consenso} \times 100$$

El cálculo de la puntuación del índice de varianza o PIV, se obtiene dividiendo el porcentaje de error entre un coeficiente de variación seleccionado, denominado CVS. La fórmula empleada es ^h:

$$PIV = \frac{\%Error}{CVS} \times 100$$

El CVS que se utiliza depende del ente organizador y del analito o componente que se esté analizando, se obtiene a partir de fuentes bibliográficas; para interpretar la calidad del laboratorio se utiliza el PIV en diferentes rangos que determinan si la calidad es buena o no. El PIV deseado para obtener una buena calidad depende de cada programa, tal como se muestra en la siguiente tabla, en la interpretación de resultados.



Tabla. Programas de control de calidad externa.

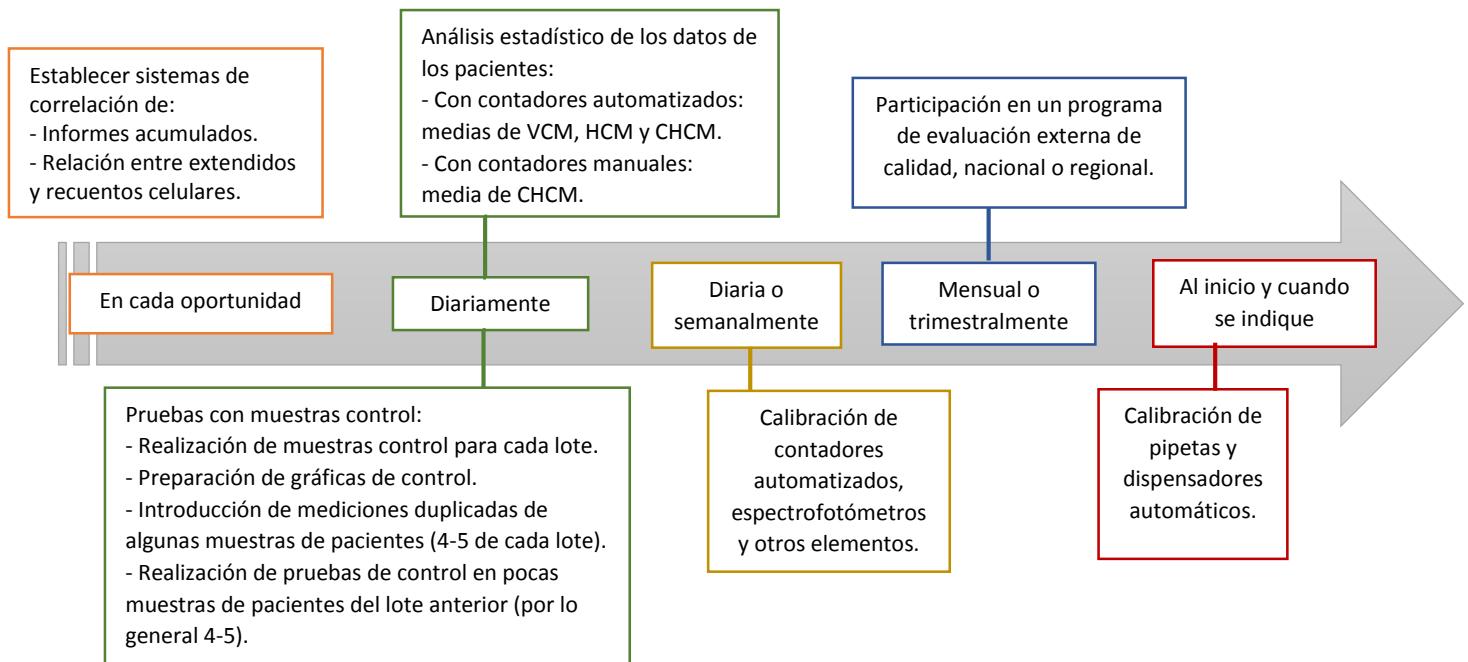
Programa: PACAL ^K																						
Periodicidad	Secciones/áreas	Reactivo	Interpretación de resultados																			
Funciona por ciclos o distribuciones mensuales, que son identificados con el año y el mes.	Química clínica Endocrino-inmunología Hematología Citometría hemática Coagulación Muestras duplicadas Bacteriología Parasitología Uroanálisis Citología Patología quirúrgica	Sangre control.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Intervalos del PIV</th> <th>Calidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 – 50</td> <td>Excelente</td> </tr> <tr> <td>51 – 100</td> <td>Muy buena</td> </tr> <tr> <td>101 – 150</td> <td>Regular</td> </tr> <tr> <td>151 – 200</td> <td>Mala</td> </tr> <tr> <td>201 – 300</td> <td>Muy mala</td> </tr> <tr> <td>301 – 400</td> <td>Pésima</td> </tr> </tbody> </table>	Intervalos del PIV	Calidad	0 – 50	Excelente	51 – 100	Muy buena	101 – 150	Regular	151 – 200	Mala	201 – 300	Muy mala	301 – 400	Pésima					
		Intervalos del PIV		Calidad																		
0 – 50	Excelente																					
51 – 100	Muy buena																					
101 – 150	Regular																					
151 – 200	Mala																					
201 – 300	Muy mala																					
301 – 400	Pésima																					
Estabilidad	La sangre (sin abrir) es estable hasta la fecha de caducidad y 20 días una vez abierto el tubo, a las temperaturas señaladas (refrigeradas entre 2 y 8 °C).																					
Programa: Qualitat ^L																						
Periodicidad	Secciones/áreas	Reactivo	Interpretación de resultados																			
Se lleva a cabo a través de rondas anuales integradas cada una por doce ciclos mensuales.	Citometría hemática Coagulación Bioquímica Diabetes: glicohemoglobina HbA1c Gasometría Inmunoproteínas Endocrinología Marcadores tumorales TORCH Detección VHA, VHB, VHC, VIH Examen general de orina Monitor drogas terapéuticas Niveles de hematínicos Detección de drogas de abuso Bacteriología	Suspensión estabilizada de eritrocitos humanos hemolisables, con glóbulos blancos y plaquetas artificiales, en un medio líquido con estabilizadores y preservativos.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>PIV</th> <th>% Seguridad</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 200</td> <td>0</td> <td>No conforme</td> </tr> <tr> <td>100 – 200</td> <td>70</td> <td>Alerta</td> </tr> <tr> <td>26 – 99</td> <td>90</td> <td rowspan="2">Conforme</td> </tr> <tr> <td>12 – 25</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>5 – 11</td> <td>99</td> <td rowspan="2">Óptimo</td> </tr> <tr> <td>< 4</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	PIV	% Seguridad	Control	> 200	0	No conforme	100 – 200	70	Alerta	26 – 99	90	Conforme	12 – 25	95	5 – 11	99	Óptimo	< 4	100
		PIV		% Seguridad	Control																	
> 200	0	No conforme																				
100 – 200	70	Alerta																				
26 – 99	90	Conforme																				
12 – 25	95																					
5 – 11	99	Óptimo																				
< 4	100																					
Estabilidad	Tres días a temperatura ambiente. Tres meses si se conserva a 5 ± 3 °C. 21 días después de abrir si se conserva perfectamente cerrado a 5 ± 3 °C. ¡No congelar!																					



Programa: ECCEX-CoNaQuiC ^J													
Periodicidad	Secciones/áreas	Reactivo	Interpretación de resultados										
Mensual. Cada laboratorio recibe un material de control a principios de cada mes.	Química clínica Hematología Microbiología Parasitología Morfología del sedimento urinario Morfología hemática	No especifica el reactivo para citometría hemática. Todos los laboratorios reciben el mismo material de control.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>PIV</th> <th>Calidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 a 100</td> <td>Calidad satisfactoria</td> </tr> <tr> <td>101 a 200</td> <td>Calidad regular, susceptible a mejorar</td> </tr> <tr> <td>201 a 300</td> <td>Calidad insatisfactoria</td> </tr> <tr> <td>301 a 400</td> <td>Mala calidad</td> </tr> </tbody> </table>	PIV	Calidad	0 a 100	Calidad satisfactoria	101 a 200	Calidad regular, susceptible a mejorar	201 a 300	Calidad insatisfactoria	301 a 400	Mala calidad
PIV	Calidad												
0 a 100	Calidad satisfactoria												
101 a 200	Calidad regular, susceptible a mejorar												
201 a 300	Calidad insatisfactoria												
301 a 400	Mala calidad												

Debido a que el control de calidad interno y externo se aplica de manera simultánea y se complementan, a continuación se presenta una línea del tiempo donde se observa cada cuando es recomendable realizar ciertas medidas para llevar un buen control de calidad.

Figura. Medidas para llevar a cabo un buen control de calidad ^B.



**Referencias:*

- A. Zamora GY. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2012; 28(2): 141-150.
- B. Carbia C, Fink N, Lazarowski A. Automatización del Hemograma. [Acceso 20 octubre 2015]. Disponible en: www.campusvirtual.unt.edu.ar/mod/resource/view.php?id=59602.
- C. March RGA, Eiros BJM. Citometría de flujo: Fundamento, instrumentación y aplicaciones en microbiología clínica. *Rev Electron Biomed*. 2012; 3: 45-53.
- D. Pineda TD, Ruíz MG. El laboratorio clínico y la función hormonal. Preanalítica, analítica, postanalítica y calidad. En: *El Laboratorio Clínico y la Función Hormonal*. Editor LABCAM (Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos). España. 2011. p. 13-54.
- E. Fuentes AX. Intervalos de referencia biológicos. *NOTICONAQUIC*. 2011; 54: 46-51.
- F. Asociación Española de Biopatología Médica. Calidad en el laboratorio de bioquímica: concepto, herramientas y ejemplos de aplicación. Curso de formación continuada a distancia 2011-2012. [Acceso 25 de marzo 2016]. Disponible en: <http://www.aebm.org/formacion%20distancia/distancia%202011-2012/Taller/MONOGRAFIAS%202011/6.-%20CALIDAD.pdf>
- G. Cumplido UC, Hernández HJ, Andujo GS, Guzmán RH. Implementación de sigma métrico como parte esencial del control de calidad interno en Hematología. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015; 62(3): 140-145.
- H. Ricart Álvarez E. Aplicación del modelo seis sigma en el laboratorio clínico. *Servicio análisis clínicos*. 2013. [Acceso 5 de junio 2016]. Disponible en: <http://alcoy.san.gva.es/laboratorio/Web/6Sigma.pdf>
- I. Lean Solutions. ¿Qué es Six Sigma? [Acceso 5 de junio 2016]. Disponible en: <http://www.leansolutions.co/conceptos/que-es-six-sigma/>
- J. ECCex-CoNaQuiC. Programa de Evaluación Externa de la Calidad. Información general. [Acceso 18 de enero 2016]. Disponible en: <https://eccexconaquic.wordpress.com/>
- K. Programa de Aseguramiento de la Calidad (PACAL). Información para laboratorios de nuevo ingreso. 2015. [Acceso 11 de enero 2016]. Disponible en: www.pacal.org/n/Datos/documentos/manual_del_usuario.pdf
- L. Qualitat. Evaluación Externa de la Calidad. JAR Quality SA de CV. 2015. [Acceso 13 de marzo 2016]. Disponible en: <http://www.qualitat.cc/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/2015.V6.EECC.TUTORIAL.RESULTADOS.pdf>



ANEXO 2

Carta de consentimiento informado

Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias de la Salud

Universidad Autónoma del Estado de México
Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, se le invita a usted a participar en el estudio de investigación médica titulado: **“La hipersensibilidad a los alimentos y su relación con la composición corporal y perfil de lípidos en estudiantes de la UAEMéx”**, el cual está a cargo de la alumna tesista de la Maestría en Ciencias de la Salud L.N. Cecilia Puente Fernández, y cuyas sedes serán las facultades de Medicina, Química, Odontología e Ingeniería de la UAEMéx en la primera etapa, y en el CICMED en la segunda etapa.

Antes de decidir si participa o no, deberá comprender cada uno de los siguientes apartados, este proceso se conoce como “consentimiento informado”. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Tanto las alergias como las intolerancias alimentarias afectan la calidad de vida y la economía de quienes la padecen y por consiguiente, constituyen un problema de salud importante tanto para los propios pacientes como para todos aquellos que participan en el suministro y preparación de los alimentos. Por otro lado, es indudable el agravamiento de sobrepeso y de obesidad en nuestro país. Por esta razón son necesarios estudios que evalúen su prevalencia, así como investigaciones enfocadas en la búsqueda de relaciones con sobrepeso, obesidad, triacilgliceridemia o hipercolesterolemia.



2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Calcular la prevalencia por auto-reporte de hipersensibilidad alimentaria, así como determinar su correlación con sobrepeso, obesidad y dislipidemias en estudiantes de licenciatura de la UAEMéx.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado una asociación positiva entre asma o alergias en personas con sobrepeso y obesidad, sin embargo aún no se ha buscado si esta relación también se da en reacciones de hipersensibilidad causada por alimentos. Con este estudio conocerá de manera más clara, si su reacción adversa generada por alimentos (en caso de reportarla) es de tipo alérgica o si se trata de una intolerancia, del mismo modo conocerá a través del perfil de lípidos como se encuentran sus niveles colesterol y triacilglicéridos sanguíneos.

Por otro lado recibirá una consulta nutricional gratuita en donde se le medirán el peso, la estatura, circunferencia de cintura y cadera, así como un análisis de su composición corporal, lo cual le permitirá conocer como es su estado nutricional y de acuerdo al resultado obtenido recibirá una orientación alimentaria de acuerdo a sus condiciones.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido, ya que facilitara el tratamiento y la prevención de alergias e intolerancias alimentarias.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Este estudio está constituido por dos fases o etapas:

La primera consiste en la aplicación de un cuestionario para detectar hipersensibilidad alimentaria mientras que en la segunda etapa consta de la realización de exámenes físicos, nutricionales y de laboratorio.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán tendrá que contestar un cuestionario de hipersensibilidad alimentaria, el cual no le tomara más de 15 min responderlo, posteriormente los investigadores analizaremos los resultados obtenidos seleccionaremos una muestra de personas a las cuales se les invitará a participar en la segunda etapa del estudio.

Si usted resulta invitado a la segunda etapa, será libre de decidir si participa o no, pero en caso de aceptar, tendrá que programar una cita al CICMED para la toma de muestra sanguínea, la cual será útil para realizar el perfil de lípidos, la citometría hemática y el IgE sérica (la cual sirve para detectar alergias).Y por otro lado, el mismo día se realizará la consulta nutricional, en la cual se le realizará un expediente clínico, se evaluará su estado nutricional y se le darán recomendaciones nutricionales. Es importante señalar que tendrá que acudir en ayunas para la toma de muestra sanguínea.



5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO:

En caso de participar en la segunda etapa, durante la toma de sangre puede presentar un dolor que puede ser desde muy ligero hasta leve, dependiendo de su umbral al dolor, posterior a la misma en algunos casos puede llegar a presentarse mareo o dolor leve de cabeza, el cual puede ser compensado consumiendo algún alimento. En personas muy sensibles puede llegar a aparecer un moretón en la zona del pinchazon, el cual desaparecerá en el lapso de una semana.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES:

- La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- Los estudios de laboratorio que se realicen serán pagados por la investigación, sin embargo, cabe señalar que los traslados al CICMED serán cubiertos por usted.
- No recibirá pago económico por su participación. Sin embargo, recibirá el beneficio de una consulta médico-nutricional gratuita y recibirá una copia de los estudios de laboratorio realizados, mismos que le serán explicados e interpretados.
- En caso de reportar resultados anormales en las pruebas de laboratorio que generen sospecha de alguna enfermedad, será remitido a algún especialista que ayude en el diagnóstico y tratamiento de la misma.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:



Dra. en C. Ma. Victoria Domínguez García
Centro de Investigación en Ciencias Médicas (UAEMéx)
Cuerpo de Investigación Biomédica
Oficina: 2194122, 2128027, 2806822 ext 137 Tel. móvil: 7223934227

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante

Fecha

Licenciatura

Facultad

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al C. _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha



ANEXO 3

Analizador hematológico ABX Micros 60-OS/OT: generalidades, reactivos y controles



Generalidades

Es un analizador hematológico completamente automatizado para el análisis *in Vitro* de muestras de sangre total, puede utilizarse con determinado número de parámetros y con una velocidad de procesamiento de 60 muestras por hora en una configuración óptima. El uso del equipo no se recomienda a alturas superiores a 2 000 metros sobre el nivel del mar y debe utilizarse a una temperatura de 18 a 32°C (65 a 90°F).

Es un modelo de tubo abierto sin lector de Smart Cards en donde el usuario debe extraer el tapón del tubo de extracción de sangre antes de analizar cualquier muestra. El volumen mínimo de muestra requerida es de 50 μL y el volumen de muestra del analizador es de 10 μL .

Medidas y Cálculos:

- * Impedancia para LEU, ERI, PLQ
- * Espectrofotometría para Hb a 550 nm
- * Cálculos a partir de datos almacenados que se han medido directamente para VCM, CHCM

El ABX Micros 60-OS/OT realiza los histogramas de distribución por análisis en 256 canales de medida para los LEU, ERI y las PLQ. La presentación de los histogramas se hace sobre 256 canales con reposición de la escala de alisamiento matemático.



Reactivos

Deben almacenarse a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C; 59°F y 77°F). Este equipo maneja los que aparecen en la siguiente tabla.

Tabla de reactivos para el analizador hematológico ABX Micros 60-OS/OT

REACTIVO	FUNCIÓN	COMPOSICIÓN	
ABX MINICLEAN	Solución enzimática con acción proteolítica para la limpieza de los cantadores hematológicos de AXB.	Tampón orgánico menor que 20%. Enzima proteolítica menor que 1%.	pH 9.6+/- 0.4 t=20°C líquido incoloro
ABX LYSE LMG	Reactivo lisante de eritrocitos para el recuento y la diferenciación de glóbulos blancos, y la determinación de hemoglobina en los contadores hematológicos de ABX.	Cianuro de potasio menor que 0.1 %. Sal de amonio cuaternaria menor que 20%.	pH 10 +/- 0.5 t=20°C Solución acuosa límpida.
ABX MINIDIL LMG	Solución isotónica tamponada utilizada para la determinación del recuento de células sanguíneas y para la medición de hematocrito en los contadores hematológicos de ABX.	Fluoruro sódico menor que 3%. Azida sódica menor 0.1%. Hidróxido de sodio menor a 1%. Dimethylourea 0.1%.	pH 7.0 +/- 0.1 t=20°C Solución acuosa límpida e inodora.

Principio de medición de la hemoglobina:

1. Durante el encendido una secuencia que incluye dos medidas de Hb en blanco permite la verificación de la "factibilidad" del blanco hemoglobina.
2. A cada ciclo de análisis se efectúa un blanco hemoglobina con diluyente y se compara al blanco Hb de análisis precedente.
3. 0.60 mL de Lyse son añadidos a la dilución 1/250.



4. La Hb liberada por la Lyse de los glóbulos rojos forma con el cianuro de potasio el complejo cromógeno cianometahemoglobina.
5. Ese complejo se mide por espectrofotometría, en la parte óptica de la cámara de LEU, a un número de onda de 550 nm.
6. El resultado se restituye en g/dL o g/L o mmol/L (como prefiera el operador).

Principio de medición de hematocrito:

1. La altura de la impulsión engendrada por el paso de una célula en el micro orificio es directamente proporcional al volumen de la célula analizada.
2. El Hematocrito se mide con arreglo a la integración numérica del VCM.
3. El resultado se restituye en las unidades seleccionadas por el operador.

Controles

Se procesaron controles diariamente con Minotrol 3 niveles (2 mL): nivel bajo, nivel normal y nivel alto.

Calibración:

- * Procedimiento de calibración automática (Minocal 1 mL).
- * Introducción directa de los coeficientes de calibración.

Precisión (reproducibilidad):

El sistema MICROS 60 se ha calibrado inicialmente con Minocal Calibrador. Se han ejecutado tres niveles de material de control ABX Minotrol 16, por duplicado dos veces al día durante 20 días. Los resultados se han utilizado para calcular la precisión intra ensayo, la desviación estándar de la media de análisis, la desviación estándar de la media del día y la imprecisión total siguiendo las indicaciones NCCLS EP-5.



Precisión prevista

Parámetro	%CV	Valores nominales
LEU	< 2.5 %	10.0 x 10 ³ /μL
ERI	< 2.0 %	5 x 10 ⁶ /μL
Hb	< 1.5 %	15 g/dL
Hto	< 2.0 %	45 %
PLQ	< 5.0 %	300 x 10 ³ /μL

Precisión (repetibilidad):

Tabla de precisión N = 20

Parámetros	%CV	Valores del test
LEU	< 2.5 %	10.0 x 10 ³ /μL
ERI	< 2.0 %	5 x 10 ⁶ /μL
Hb	< 1.5 %	15 g/dL
Hto	< 2.0 %	45 %
PLQ	< 5.0 %	300 x 10 ³ /μL

Linealidad:

- * Rango de linealidad: El fabricante ha comprobado la zona de linealidad del instrumento usando kits de linealidad y/o sangre humana.
- * Límites de linealidad: Valores máximo y mínimo dentro de los cuales el instrumento no genera ninguna alarma de dilución.
- * Rango visible: Valores de rango indicados por el instrumento. Estos valores (por encima de los límites de linealidad) se proporcionan como indicador. Se presentan asociados a una alarma "D". Este rango visible se encuentra fuera del rango del fabricante.



Interferencias conocidas – factores de variación analítica:

En la siguiente tabla se mencionan las limitaciones conocidas de los contadores hematológicos automáticos que usan el principio de impedancia y cómo afectan al recuento de cada parámetro.

Tabla de interferencias conocidas de variación analítica

Interferencia	Parámetro afectado					
	LEU	ERI	Hb	VCM	HCM	PLQ
Eritrocitos	Eritroblastos ↑	NA	NA	NA	NA	Microcitos, esquistocitos e inclusiones ↑
Leucocitos elevados	NA	↑	↑	F	↑	NA
PLQ grandes	NA	NA	NA	F	NA	↓
Mieloma múltiple	↑	NA	NA	NA	NA	NA
Hemólisis	↑	NA	NA	NA	NA	↑
Leucemia	↓	NA	NA	NA	NA	NA
Quimioterapia	↓	NA	NA	NA	NA	↓
Crioglobulinas	↑	↑	NA	NA	NA	↑
Embarazo	↑	↑	NA	NA	NA	↑
Diabetes	↑	↑	NA	NA	NA	↑
Turbidez elevada	NA	↑	↑	NA	↑	NA
Aglutinación de eritrocitos	NA	↓	NA	F	NA	↓
Aglutinación de PLQ	↑	NA	NA	NA	NA	↓
Aglutininas frías	NA	↓	NA	↑	NA	↓
Lípidos elevados	NA	NA	↑	NA	NA	NA

Abreviaturas → F: falso; NA: no aplica.

Residuos:

Eliminación automática

Manipulación con respecto a las normas locales o nacionales.

**Información tomada de Manual del Usuario MICROS 60-OS/OT, 2003.*



ANEXO 4

Cuestionario de hipersensibilidad alimentaria modificado de Bedolla-Barajas y Marrugo, et. al.

Cuestionario: HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS

Código _____

Nombre _____ Edad _____ años Sexo: Hombre () Mujer ()

Facultad _____ Licenciatura _____

Semestre _____

Celular _____ Correo Electrónico _____

1. ¿Padece usted de alguna de estas enfermedades?:

Rinitis alérgica (Escurrecimiento nasal) Si () No ()	Asma bronquial y/o Sinusitis Si () No ()	Dermatitis atópica Si () No ()
Urticaria (Picazón) Si () No ()	Alergia y/o intolerancia a alimentos Si () No ()	Alergia a medicamentos Si () No () ¿Cuál(es)? _____

2. ¿Algún miembro de su familia (papá, mamá, abuelos, tíos, hermanos) padece de alguna de estas enfermedades?:

Rinitis alérgica (Escurrecimiento nasal) Si () No () ¿Quién(es)? _____	Asma bronquial y/o Sinusitis Si () No () ¿Quién(es)? _____	Dermatitis atópica Si () No () ¿Quién(es)? _____
Urticaria (Picazón) Si () No () ¿Quién(es)? _____	Alergia y/o intolerancia a alimentos Si () No () ¿Quién(es)? _____	Alergia a medicamentos Si () No () ¿Quién(es)? _____

3. ¿Cree usted sufrir de reacciones adversas después de consumir ciertos alimentos o bebidas? Si () No ()

**En caso de haber contestado que NO omita las siguientes preguntas, de lo contrario continúe contestando.*

4. ¿Fue diagnosticado por un médico? Si () No ()



5. ¿Qué tipo de reacciones tiene con ese alimento o bebida? (marque con una cruz todos los que sean necesarios y otros que no estén aquí)

Síndrome de la alergia oral	Picazón o hinchazón de los labios	Picazón o hinchamiento de la boca	Picazón o hinchamiento de la cara
Reacciones gastrointestinales	Distensión abdominal	Flatulencias	Cólico (Dolor)
	Agruras	Diarrea	Estreñimiento
	Vómito		
Reacciones cutáneas	Erupciones	Urticaria (picazón)	Dermatitis
	Enrojecimiento		Prurito (comezón)
Reacciones respiratorias	Opresión en la garganta	Respiración sibilante (chiflido)	Dificultad para respirar
	Estornudos		
	Tos	Congestión nasal	Escurrimiento nasal
Otros	Dolor de cabeza	Dolor torácico	Hipotonía (Debilidad muscular)
	Lagrimo	Sudoración	Anafilaxia (Malestar generalizado)

Otro

(s) _____

6. ¿Cuáles son los alimentos responsables de alergias e intolerancias? (Marque con una "X" todos los que sean necesarios):

Frutas	Aguacate	Albaricoque	Cereza	Ciruela	Coco fresco	Durazno	Frambuesa	Fresa
	Grosella	Guayaba	Kiwi	Lima	Limón	Mango	Mandarina	Manzana
	Melón	Mora	Naranja	Nectarina	Papaya	Piña	Plátano	Uva
Verduras	Ajo	Apio	Brócoli	Calabaza	Cebolla	Champiñón	Chayote	Chile (cualquiera)
	Cilantro	Col	Coliflor	Espinaca	Jitomate	Perejil	Pimiento	Tomate
	Zanahoria							
Cereales y Tubérculos	Arroz	Avena	Camote	Centeno	Gluten	Maíz / elote	Papa	Trigo
Leguminosas	Frijol	Lenteja	Soya	Chícharo	Habas	Garbanzo		



Carnes	Pollo	Puerco	Res	Conejo	Borrego	Chivo	Pavo	
Lacteos y embutidos	Leche	Queso	Yogurt	Jamón	Salchicha	Tocino	Mortadela	Paté
Pescados y mariscos	Almeja	Camarón	Cangrejo	Jaiba	Langosta / Langostino	Ostion	Pescado (cualquiera)	Pulpo
Frutos secos	Ajonjolí	Almendra	Avellana	Cacahuate	Castaña	Dátil	Nuez	Nuez de Brasil
Y oleaginosas	Nuez de la India	Nuez Moscada	Pasas	Pistache	Semilla de girasol			
Aceites	Aceite de maíz	Aceite de girasol	Aceite de oliva	Aceite de soya	Aceite de coco	Aceite de aguacate		
Bebidas	Café	Cerveza	Vino	Energéticas	Refrescos			
Otros	Anís	Chocolate	Huevo	Mayonesa	Mostaza	Manzanilla	Miel	

Otro

(s) _____

**Cuestionario de hipersensibilidad alimentaria modificado de Bedolla-Barajas y Marrugo, et. al.*

