

Bioquímica clínica

Serie de guías de formación



SERVICIOS DE FORMACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA DE ABBOTT DIAGNOSTICS

PÚBLICO DESTINATARIO

Esta guía de formación se ha diseñado para cumplir con las necesidades educativas básicas de los nuevos científicos de laboratorios médicos que se están iniciando en el campo de la medicina del laboratorio clínico. Toda persona relacionada con la especialidad de bioquímica clínica o con el laboratorio clínico encontrará interesante esta guía de formación. Entre los lectores habituales se incluirán técnicos de laboratorios médicos y técnicos sanitarios, directores y supervisores de laboratorio, personal de enfermería, auxiliares de laboratorio y personal de laboratorio de consultas médicas.

CÓMO UTILIZAR ESTA GUÍA DE FORMACIÓN

Para ofrecer el máximo beneficio, esta guía de formación comienza cada sección con una «Descripción general» para que pueda revisar rápidamente sus objetivos y contenido. A continuación aparece un conjunto de «Objetivos de aprendizaje». Estos se centran en los conceptos clave presentados en cada sección. Al final de cada sección encontrará un breve cuestionario de revisión diseñado para ayudarle a recordar los conceptos introducidos. Si ha respondido de forma incorrecta a una pregunta, podrá revisar las partes adecuadas del texto antes de pasar a la siguiente sección.

Al final de esta guía encontrará un glosario de consulta rápida. También encontrará referencias y recursos dedicados a otras lecturas recomendadas para obtener más información y su estudio adicional.

AUTORA:

Roberta Reed, Ph.D.

EDITORES DE ABBOTT:

David Armbruster, Ph.D., DABCC, FACB, Director, Bioquímica Clínica
Kelley Cooper, MT (ASCP), CLS (NCA), Comercialización Internacional de Bioquímica Clínica

PRÓLOGO

La bioquímica clínica es un campo emocionante que combina analítica e instrumentación con tecnología de la información y gestión del flujo de trabajo, eficiencia del personal y automatización de grandes volúmenes. El campo está en constante cambio y exige personal cualificado en las metodologías y sus limitaciones, tecnología y equipos de solución de problemas, así como gestión y capacidad para adaptarse a la evolución de las necesidades clínicas. En el fondo, el laboratorio es un servicio para el médico que proporciona resultados analíticos fundamentales para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. Pero el laboratorio es también un miembro fundamental del equipo sanitario y está involucrado en la utilización, eficacia operativa y mejora de los resultados del paciente. Ha sido un honor para mí que hayan pedido realizar la edición de esta versión de la *Guía de formación en bioquímica clínica*, ya que he trabajado casi 30 años en laboratorios clínicos como tutor de estudiantes y ayudando a los médicos a satisfacer las necesidades de sus pacientes.

Esta guía de formación es un manual básico esencial sobre los fundamentos no solo de bioquímica clínica sino también de análisis clínicos. En ella se tratan la calidad y las bases de las metodologías que utilizamos en el análisis diario de las muestras. Los profesionales de una amplia variedad de disciplinas clínicas, incluidos estudiantes de enfermería, investigadores, estudiantes de medicina, residentes, administradores de laboratorios e inspectores gubernamentales, así como técnicos sanitarios, pueden encontrar útil el contenido de esta guía para su trabajo diario y una explicación de lo que ocurre en el laboratorio de análisis clínicos para aquellos no iniciados en la ciencia. Espero que encuentre esta guía tan útil como lo han hecho anteriormente mis estudiantes y técnicos.



James H. Nichols, Ph.D., DABCC, FACB
Profesor de Anatomía Patología, Microbiología e
Inmunología,
Director Médico de Bioquímica Clínica
Director Médico, Análisis junto al paciente
Escuela de Medicina de la Universidad de Vanderbilt

4918D TVC (The Vanderbilt Clinic)
1301 Medical Center Drive
Nashville, TN 37232-5310
(615) 343-5708
Fax (615) 343-9563
james.h.nichols@vanderbilt.edu

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

GUÍA DE FORMACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA.....	5
--	---

SECCIÓN 1

INTRODUCCIÓN A LA BIOQUÍMICA CLÍNICA.....	6
---	---

SECCIÓN 2

PRINCIPIOS DE LA MEDICIÓN	18
---------------------------------	----

SECCIÓN 3

ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS PARA SELECCIONAR UN ANALITO ESPECÍFICO.....	30
---	----

SECCIÓN 4

EXACTITUD	41
-----------------	----

SECCIÓN 5

FUENTES DE ERROR	55
------------------------	----

SECCIÓN 6

PRUEBAS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA NORMALES	66
--	----

SECCIÓN 7

ANÁLISIS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	88
---------------------------------------	----

SECCIÓN 8

UNIDADES DE MEDIDA	105
--------------------------	-----

APÉNDICE

APÉNDICE A: GLOSARIO DE TÉRMINOS	112
--	-----

APÉNDICE B: REFERENCIAS	115
-------------------------------	-----

APÉNDICE C: RESPUESTAS CORRECTAS A LAS PREGUNTAS DE REVISIÓN	116
--	-----

INTRODUCCIÓN

GUÍA DE FORMACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

La ciencia del laboratorio clínico consta de varias especialidades como bioquímica clínica, hematología, inmunología, microbiología, serología, toxicología y análisis de orina. Esta guía de formación se centra en la especialidad principal de bioquímica clínica, que abarca una amplia variedad de pruebas y es una de las principales áreas de concentración en hospitales y laboratorios centrales de referencia. La bioquímica clínica utiliza muchas metodologías diferentes, pruebas manuales y completamente automatizadas, examina tanto analitos muy frecuentes como raros, mezcla química básica con bioquímica, ingeniería, informática y otras disciplinas, y se solapa con otras áreas de concentración, en particular, toxicología y endocrinología.

Debido al alcance y la profundidad de la bioquímica clínica, se han escrito muchos libros de texto excelentes sobre esta materia. Estos libros de texto se revisan y actualizan periódicamente para mantener el ritmo de los desarrollos en este campo tan dinámico. Esta guía de formación está diseñada exclusivamente como un manual básico sobre la materia. En ella se presentan conceptos básicos y se ha diseñado para proporcionar los fundamentos mínimos. Se espera que esta guía responda a preguntas elementales sobre bioquímica clínica y estimule aún más el interés en la materia. Se anima a los lectores a consultar el apéndice B: Referencias para una información más completa y detallada sobre esta especialidad.

Esperamos que esta *Guía de formación en bioquímica clínica* de Abbott Diagnostics resulte una herramienta útil para ayudarle a establecer una base sólida en el campo de análisis clínicos.

SECCIÓN 1

INTRODUCCIÓN A LA BIOQUÍMICA CLÍNICA

DESCRIPCIÓN GENERAL

En esta sección se identifica el alcance de los análisis de bioquímica clínica, incluidos los tipos de muestras biológicas que normalmente se analizan y cómo se pueden interpretar los resultados.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez finalizada esta sección, será capaz de:

- Describir las clases de analitos que se miden mediante las pruebas de bioquímica clínica
- Identificar diferentes tipos de muestras biológicas que se pueden utilizar para las pruebas
- Describir cómo se interpretan los resultados de las pruebas

CONCEPTOS CLAVE

1. Las pruebas de bioquímica clínica miden concentraciones o actividades de sustancias (iones, moléculas, complejos) presentes en los líquidos corporales.
2. Estas pruebas pueden utilizar diferentes tipos de líquidos corporales como sangre, plasma, suero, orina y líquido cefalorraquídeo.
3. La interpretación médica del resultado de una prueba se basa en la comparación con un intervalo de referencia que normalmente refleja el rango de valores esperados en personas sanas o el nivel de decisión médica (NDM) para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

El lector debe consultar el apéndice B: referencias para obtener información más detallada sobre estos temas, especialmente *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7ª edición, 2015, y la página web de Lab Tests On Online, www.labtestsonline.org.

La bioquímica clínica es una ciencia cuantitativa que se ocupa de la medición de las cantidades de sustancias biológicamente importantes (denominadas analitos) en los líquidos corporales. Los métodos para medir estas sustancias se diseñan cuidadosamente para proporcionar evaluaciones exactas de su concentración. Los resultados de las pruebas de bioquímica clínica se comparan con intervalos de referencia o un nivel de decisión médica (NDM) para proporcionar un diagnóstico y significado clínico de los valores.

ANALITOS MÁS FRECUENTES

La bioquímica clínica es la rama de análisis clínicos que se centra principalmente en las moléculas. Los análisis que se realizan en un laboratorio de bioquímica clínica miden concentraciones de iones (sales y minerales), moléculas orgánicas pequeñas y macromoléculas (principalmente proteínas) biológicamente importantes. Consulte la sección 6 para obtener más información acerca de analitos específicos.

ANALITOS MÁS FRECUENTES EN EL LABORATORIO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

IONES, SALES Y MINERALES	MOLÉCULAS ORGÁNICAS PEQUEÑAS	MACROMOLÉCULAS
Potassium	Metabolitos	Proteínas de transporte
Sodium	Glucose	Albumin
Calcium	Cholesterol	Transferrin
Chloride	Urea	Haptoglobin
Magnesium	Lactic Acid	Ferritin
Phosphorus	Bilirubin	Total Protein
Carbon Dioxide (CO ₂)	Creatinine	Enzimas
Lead	Triglycerides	Lipase
Iron	Ammonia	Amylase
	Cystatin C	Alanine Aminotransferase (ALT)
	Fármacos	Aspartate Aminotransferase (AST)
	Vancomycin	Alkaline Phosphatase (AlkP)
	Theophylline	Lactate Dehydrogenase (LD)
	Digoxin	Creatine Kinase (CK)
	Phenytoin	Proteínas específicas
	Valproic acid	Immunoglobulins (IgA, IgG, IgM)
	Toxicología	Complement C3
	Alcohol (ethanol)	Complement C4
	Salicylate (aspirin)	C-Reactive Protein (CRP)
	Acetaminophen	Lipoproteínas
	Drogas	High Density Lipoprotein (HDL)
	Cocaine	Low Density Lipoprotein (LDL)
	Barbiturates	Lipoprotein (a)
	Amphetamines	Marcador de diabetes
	Opiates	Hemoglobin A1c (HbA1c)
	Cannabinoids	

COMBINACIONES DE PRUEBAS (PERFILES)

Cuando una única prueba individual no es suficiente para evaluar una enfermedad se puede utilizar una combinación de varias pruebas. El patrón de resultados de la combinación de pruebas puede ofrecer una mejor visión sobre el estado del paciente que el resultado de cualquier prueba individual. Estas pruebas, realizadas con la misma muestra, se suelen solicitar en grupo en lo que se denomina perfil o panel.

Los tipos de perfiles y las pruebas específicas incluidas en dichos perfiles reflejan la práctica local, regional o nacional. Incluso para perfiles con el mismo nombre, las pruebas individuales incluidas pueden diferir entre centros.

EJEMPLOS DE PERFILES TÍPICOS DE PRUEBAS

IONOGRAMA	PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA (PERFIL HEPÁTICO)	PERFIL METABÓLICO COMPLETO
Sodium (Na) Potassium (K) Chloride (Cl) Carbon Dioxide (CO ₂)	Albumin Total Protein Alkaline Phosphatase Alanine Aminotransferase (ALT) Aspartate Aminotransferase (AST) Total Bilirubin Direct Bilirubin	Sodium (Na) Potassium (K) Chloride (Cl) Carbon Dioxide (CO ₂) Glucose Creatinine Urea Calcium Total Protein Albumin Alanine Aminotransferase (ALT) Aspartate Aminotransferase (AST) Alkaline Phosphatase (AlkP) Total Bilirubin

PERFIL METABÓLICO BÁSICO	LIPIDOGRAMA
Sodium (Na) Potassium (K) Chloride (Cl) Carbon Dioxide (CO ₂) Glucose Creatinine Chloride (Cl) Urea (blood urea nitrogen; BUN)	Total Cholesterol LDL Cholesterol HDL Cholesterol Triglycerides

MUESTRAS BIOLÓGICAS

La sangre es el líquido biológico obtenido con mayor frecuencia para análisis clínicos. Por lo general se extrae de una vena (del brazo) directamente en un tubo de vacío. Normalmente un tubo contendrá aproximadamente 5 ml de sangre, cantidad suficiente para realizar muchas pruebas de bioquímica clínica, ya que los analizadores automáticos solo requieren pequeñas cantidades (normalmente de 2 a 100 µl) para un único análisis. En ocasiones, cuando es difícil extraer sangre de una vena, puede obtenerse una muestra de sangre capilar pinchando la piel y recogiendo varias gotas de sangre del lugar de punción. Un ejemplo es el uso de sangre obtenida mediante punción en el talón para análisis en recién nacidos.



Flebotomía: acción de extraer una muestra de sangre de un vaso sanguíneo. Para los análisis de bioquímica clínica, generalmente se extrae sangre de una vena, normalmente de una vena del brazo o del dorso de la mano. La extracción de sangre de una vena se denomina **venopunción**. El profesional médico que extrae la muestra de sangre se llama **flebotomista**.

Otros líquidos biológicos (matrices) utilizados con frecuencia para los análisis son orina, saliva, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido amniótico, líquido sinovial, líquido pleural, líquido peritoneal y líquido pericárdico. Estos líquidos a menudo contienen los mismos analitos de interés, como glucosa y proteína, pero difieren considerablemente entre sí en cuanto a propiedades físicas y químicas. Estas diferencias en las características de los líquidos se denominan diferencias de matriz. Los métodos analíticos diseñados para la determinación de un analito en plasma sanguíneo pueden no ser adecuados para la determinación de ese mismo analito en otros líquidos (otras matrices). Cuando se utiliza un método analítico para un líquido distinto al plasma o suero sanguíneo, es importante validar que el método es aceptable para el tipo de muestra líquida que se utiliza.

LÍQUIDOS UTILIZADOS NORMALMENTE PARA PRUEBAS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

Sangre (sangre completa, suero o plasma)

Orina

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Líquido amniótico

Saliva

Líquido sinovial (líquido que se encuentra en las cavidades de las articulaciones)

Líquido pleural (del saco que rodea a los pulmones)

Líquido pericárdico (del saco que rodea al corazón)

Líquido peritoneal (también denominado líquido ascítico; procedente del abdomen)

SANGRE

La sangre es la muestra utilizada con mayor frecuencia para su análisis en el laboratorio clínico. La sangre consta de dos componentes principales: una parte líquida (denominado plasma, que contiene iones y moléculas disueltas) y una parte celular (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). La mayoría de los analitos de bioquímica clínica se encuentran en el plasma. Parte de la preparación de la sangre para el análisis de estos analitos supone eliminar las células. Esto se realiza mediante centrifugación de la muestra para empaquetar las células sanguíneas en la parte inferior del tubo de extracción y permitir la retirada de la parte líquida para su análisis.

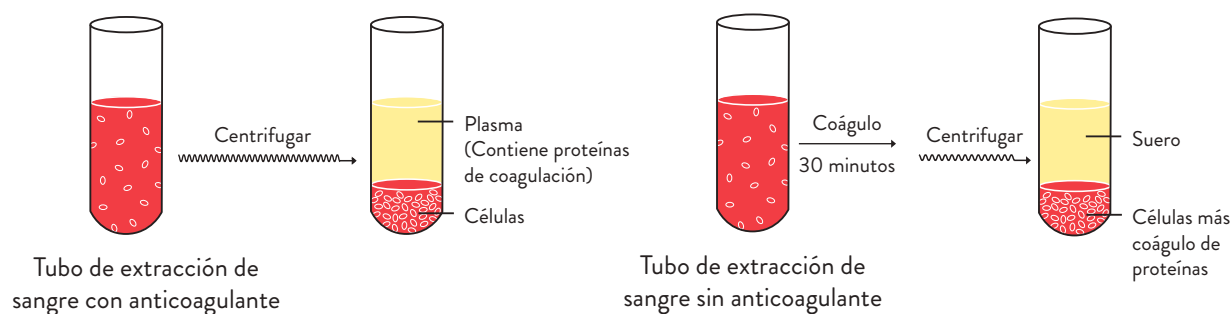


Figura 1-1: Preparación de suero y plasma.

Si la muestra de sangre se recoge en un tubo que contiene un aditivo que evita su coagulación (denominado anticoagulante), la parte líquida de la sangre se denomina **plasma**. Si la sangre se recoge en un tubo que no contiene anticoagulante, esta formará un coágulo. Un coágulo es un semisólido gelatinoso compuesto por proteínas entrelazadas que se forma mediante un proceso de varios pasos conocido como cascada de la coagulación. Tras la centrifugación, el coágulo desciende a la parte inferior del tubo junto con las células. El líquido que aparece por encima de las células y del coágulo se denomina **suero**. El suero contiene todos los componentes del plasma excepto las proteínas de coagulación, que se consumen en la cascada de reacciones que forman el coágulo de sangre.

Algunos análisis de bioquímica clínica se realizan mejor con plasma, otros con suero e incluso otros se pueden realizar con plasma o suero.

Los tubos utilizados para recoger la sangre tienen tapones codificados por colores que indican, si los hubiera, los aditivos presentes en el tubo. Los aditivos pueden ser anticoagulantes que permiten la preparación del plasma o pueden ser sustancias incluidas para proteger a los analitos de la degradación química o metabólica.

Nota: Determinados tipos de anticoagulantes pueden no ser compatibles con algunos tipos de pruebas. Por ejemplo, el EDTA es un anticoagulante que inhibe la coagulación de la sangre secuestrando iones de calcio, los cuales son componentes necesarios para las reacciones de coagulación. Sin embargo, las muestras de plasma recogidas en tubos con EDTA generalmente no son adecuadas para medir el calcio ni para cualquier método analítico que incluya un paso de reacción que dependa de la disponibilidad de calcio.

TIPOS DE TUBOS PARA EXTRACCIÓN DE SANGRE UTILIZADOS NORMALMENTE PARA PRUEBAS DE BIOQUÍMICA*

ADITIVO DEL TUBO**	COLOR DEL TAPÓN	MUESTRA	COMENTARIO
Ninguno	Rojo	Suero	La coagulación requiere al menos 30 minutos a temperatura ambiente
Sílice como activador de la coagulación	Rojo/negro	Suero	El sílice acelera el proceso de coagulación en comparación con la ausencia de activador
Trombina	Gris/amarillo	Suero	Acelera considerablemente el proceso de coagulación obteniéndose el suero en varios minutos. Se utiliza principalmente en análisis urgentes (STAT)
Heparina de litio	Verde	Plasma	Muestra de plasma preferido para la mayoría de las pruebas de bioquímica (no adecuado cuando se analizan los niveles de litio)
Heparina sódica	Verde	Plasma	Se utiliza cuando se analizan los niveles de litio (no adecuado cuando se analizan los niveles de sodio)
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético como sal de sodio o potasio)	Morado	Plasma	Se utiliza en ocasiones para determinadas pruebas de bioquímica y habitualmente para hematología
EDTA potásico en tubos de plástico especiales	Marrón	Plasma	Para los análisis de plomo en sangre; los tubos cuentan con certificados de niveles muy bajos de contaminación por plomo
Fluoruro de sodio/oxalato de potasio	Gris	Plasma	Para el análisis de glucosa (el fluoruro de sodio inhibe el metabolismo de la glucosa por los glóbulos blancos)

*Para obtener más información consulte la página web www.bd.com/vacutainer

**Algunos tubos de extracción también contienen gel de sílice inactivo que se sitúa entre las células y el suero o plasma durante el paso de centrifugación. Este sella las células en el fondo del tubo y evita que las sustancias que salen de dichas células contaminen el suero o el plasma. Estos son los llamados tubos separadores de suero (denominados SST) o tubos separadores de plasma (denominados PST).

ORINA

La orina es otro líquido que suelen utilizarse para análisis en los laboratorios de bioquímica clínica. Es especialmente adecuada para las pruebas en los que se evalúa la función renal, pruebas en las que se buscan los productos de desecho que se excretan a través de los riñones y para metabolitos que se aclaran con rapidez del torrente sanguíneo y se acumulan en la orina, como las drogas. En ocasiones es útil conocer las concentraciones en suero y orina de una sustancia para evaluar cómo se excreta el analito (para asegurarse de que está teniendo lugar la excreción de la forma esperada o para determinar si se están produciendo pérdidas inesperadas).

Las muestras de orina pueden estar concentradas o diluidas dependiendo del estado de hidratación y la función renal del paciente. Estas diferencias en la orina pueden afectar a la cantidad de una sustancia presente en una muestra en momentos diferentes. Puesto que la creatinina se excreta a tasas prácticamente constantes en el tiempo, los analitos de la orina se normalizan en ocasiones con respecto a la cantidad de creatinina en la muestra para corregir las diferencias en el estado de hidratación del paciente y en las muestras concentradas frente a las diluidas.

La orina es relativamente fácil de recoger en la mayoría de las personas, aunque puede que sean necesarias técnicas especiales en lactantes y niños pequeños. Para los análisis clínicos se utilizan diferentes tipos de muestras de orina, que representan la recogida en distintos momentos del día y durante distintos periodos de tiempo.

TIPO DE MUESTRA DE ORINA	¿CÓMO SE UTILIZA?
Primera muestra de la mañana	Proporciona una muestra concentrada de orina que contiene la acumulación de metabolitos durante toda la noche. Útil para la detección de proteínas o analitos inusuales.
Aleatoria	Muestra adecuada que se puede recoger en cualquier momento. Suele utilizarse para pruebas rutinarias de detección.
Pautada	Normalmente se recoge la orina de 2 a 6 horas para obtener una muestra representativa; la duración de la recogida depende de los analitos.
24 horas	Se recoge toda la orina durante un periodo de 24 horas. Como la muestra de orina pautada, pero utilizada para los metabolitos cuyas tasas de excreción pueden variar con la hora del día y es necesaria la recogida completa durante 24 horas para que sea representativa.

A menudo, cuando las muestras de orina no se analizan inmediatamente después de su recogida, estas deben tratarse con un conservante. Un conservante es una sustancia que evita la degradación de los analitos de interés. La mayoría de los conservantes se añaden para reducir el metabolismo bacteriano o evitar la degradación química del analito o analitos de interés. Normalmente esto se hace ajustando el pH a un rango ácido o básico. Algunos de los conservantes de orina frecuentes son fosfato de potasio, ácido benzoico, bicarbonato sódico, ácido acético, ácido clorhídrico y ácido bórico.

OTROS LÍQUIDOS

Otros líquidos aparte de la sangre y la orina, como líquido amniótico, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pleural y líquido pericárdico, se utilizan en ámbitos clínicos limitados y en ellos se analizan exclusivamente unos pocos analitos especiales.

El líquido amniótico se utiliza normalmente para pruebas de la salud fetal. El líquido cefalorraquídeo se utiliza principalmente para la evaluación de pacientes con síntomas de enfermedades como meningitis o esclerosis múltiple o de pacientes que pueden haber sufrido un accidente cerebrovascular. Los análisis bioquímicos de líquidos como líquido peritoneal, líquido pericárdico o líquido pleural normalmente se realizan para evaluar el origen del líquido, para determinar si ha habido fugas desde los vasos sanguíneos debido a diferencias de presión (denominado transudado, que presenta un contenido relativamente bajo en proteínas) o debido a inflamación o a lesión (denominado exudado, que presenta un contenido relativamente alto en proteínas). La saliva apenas se utiliza en los análisis del laboratorio clínico, aunque se reconoce como una muestra cuya composición refleja los niveles en el plasma sanguíneo de muchas sustancias de bajo peso molecular, como drogas o alcohol.

La saliva se puede recoger sin los problemas de privacidad de la recogida de orina con testigo para pruebas de detección de drogas (para presenciar la recogida de muestras y evitar su adulteración o sustitución por parte del paciente). La saliva también presenta ventajas para el análisis de hormonas como el cortisol en pacientes pediátricos, cuando la extracción de sangre es demasiado dolorosa o estresante.

INTERVALOS DE REFERENCIA

Los resultados de los análisis generalmente se expresan en números con unidades, que reflejan la cantidad de analito en un volumen de líquido determinado (concentración). Los resultados de la prueba de un paciente se comparan con un intervalo de referencia, un rango que se ha documentado que refleja los resultados esperados en personas sanas. Hay varias formas de definir un intervalo de referencia. Algunos de los intervalos de referencia se basan en valores de consenso que reflejan los niveles de decisión médica; estos valores se acuerdan entre profesionales sanitarios como buenos indicadores para la toma de decisiones. Algunos de los intervalos de referencia, especialmente para pruebas en las que no hay valor de consenso médico, se basan en el análisis estadístico de los resultados obtenidos en individuos sanos.

INTERVALOS DE REFERENCIA CONSENSO

Cuando los resultados de la prueba se pueden correlacionar con los niveles de decisión médica (NDM), los intervalos de referencia se determinan por consenso de los profesionales sanitarios. Los valores se basan en los resultados de la investigación y la experiencia clínicas. Por ejemplo, la American Diabetes Association (ADA) ha utilizado los resultados de numerosos ensayos clínicos para desarrollar valores de consenso para la glucemia y la hemoglobina A1c. La American Heart Association (AHA) y el grupo de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) evaluaron la función de los lípidos como factores de riesgo de enfermedades cardíacas y, en función de muchos estudios de investigación de enfermedades cardíacas, han identificado los rangos deseables para colesterol, triglicéridos, HDL y LDL.

EJEMPLOS DE INTERVALOS DE REFERENCIA CONSENSO/NIVELES DE DECISIÓN MÉDICA PARA PRUEBAS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

ANALITO	INTERVALO DE REFERENCIA	GRUPO DE CONSENSO
Glucose (en ayunas)	<100 mg/dl (<5,5 mmol/l) no diabéticos 100-125 mg/dl (5,5-6,9 mmol/l) prediabetes ≥126 mg/dl (>7,0 mmol/l) diabetes	American Diabetes Association (ADA)
Cholesterol	Deseable: <200 mg/dl (<5,2 mmol/l) Riesgo moderado: 200-239 mg/dl (5,2-6,2 mmol/l) Alto riesgo: >240 mg/dl (>6,2 mmol/l)	American Heart Association (AHA) y National Cholesterol Education Panel (NCEP)
Triglycerides	<150 mg/dl (<1,7 mmol/l)	American Heart Association (AHA) y National Cholesterol Education Program (NCEP)
Prostate specific antigen (PSA)	<4 ng/ml (<4 µg/l)	American Cancer Society (ACS)
Hemoglobin A1c	4-6 % no diabéticos (20-42 mmol/mol) <7 % del objetivo para diabéticos (53 mmol/mol)	American Diabetes Association (ADA) (DCCT/ NGSP)* e International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)*

*La American Diabetic Association basa sus intervalos de referencia en los resultados del ensayo clínico sobre control de la diabetes y complicaciones (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) y en los valores normalizados del Programa Nacional de Normalización de la Glucohemoglobina de EE. UU. (National Glycohemoglobin National Standardization Program, NGSP). La Federación Internacional de Química Clínica y Ciencias del Laboratorio Clínico (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) recomienda el uso de intervalos de referencia en mmol de hemoglobina A1c por mol de hemoglobina en función de su programa de normalización.

INTERVALOS DE REFERENCIA ESTADÍSTICOS

Cuando un análisis no tiene una clara asociación con una única enfermedad o afección, o cuando no hay suficientes evidencias médicas para definir un intervalo de referencia específico, se aplica un enfoque estadístico. El intervalo de referencia normalmente se basa en la distribución estadística de los valores obtenidos cuando la prueba se realiza en cientos de personas sanas. La siguiente figura es un ejemplo del rango de resultados que pueden obtenerse para el calcio.

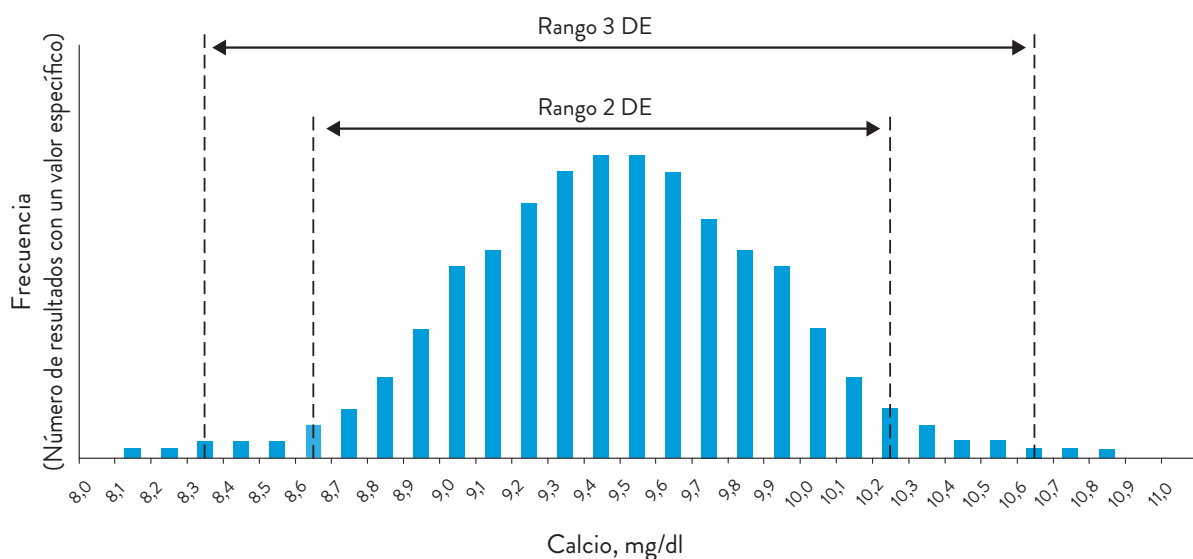


Figura 1-2: Distribución del calcio en adultos sanos.

El rango de resultados identifica los valores que se observan con mayor frecuencia en poblaciones sanas. Para una distribución típica en forma de campana (gaussiana), como se muestra para el calcio, aproximadamente el 66 % de todos los resultados están dentro de una desviación estándar (DE) de la media (1 DE). Aproximadamente el 95 % de todos los valores están dentro de dos desviaciones estándar de la media y aproximadamente el 99 % de todos los valores están dentro de tres desviaciones estándar de la media. El intervalo de referencia se elige generalmente para captar el 95 % central de personas sanas y se configura en el rango de -2 DE a +2 DE (denominado rango 2 DE). A veces se configura para captar al 99 % central de personas sanas y se configura en el rango de -3 DE a +3 DE (denominado rango 3 DE). Para el ejemplo que se proporciona del calcio, un intervalo de referencia 2 DE sería de 8,6-10,2 mg/dl, mientras que el intervalo de referencia 3 DE sería de 8,3-10,6 mg/dl. En el primer caso, cabría esperar que el 5 % o cinco de cada cien personas sanas tengan un resultado del análisis fuera del intervalo de referencia, ya sea por encima o por debajo. En el segundo caso, cabría esperar que solo el 1 % o una de cada cien personas sanas, tengan un resultado fuera del intervalo de referencia. La mayoría de las pruebas de bioquímica utilizan intervalos de referencia 2 DE mientras otras, como las de troponina, utilizan intervalos de referencia 3 DE (percentil 99) para diferenciar a los pacientes sanos de aquellos que padecen una enfermedad.

Muchos analitos, sin embargo, no muestran una distribución gaussiana normal en poblaciones de individuos sanos. Los valores pueden estar inclinados hacia un lado de la media o presentar colas extensas de valores altos o bajos que distorsionan la curva en forma de campana. En estos casos, el intervalo de referencia se puede calcular usando estadística no paramétrica en la que no se realizan hipótesis con respecto a la forma de la curva. En los análisis no paramétricos, los valores de los resultados se clasifican de altos a bajos, y se excluye el 2,5 % de los valores de cada extremo para definir el 95 % central de los valores. Un intervalo de referencia 2 DE es aquel cuyos valores abarcar el 95 % central, o la media ± 2 DE, de la distribución de los resultados de una población sana independientemente de si los resultados tienen una distribución gaussiana (en forma de campana) o no gaussiana (de forma irregular). De forma similar, un intervalo de referencia 3 DE debería abarcar el 99 % de la distribución de los resultados de una población sana.

Si el rango de valores observado en personas sanas tiende a estar próximo a cero, y no existe preocupación médica porque los valores sean bajos, el intervalo de referencia se expresa en ocasiones como de cero a un número que representa el límite superior del percentil 95 o 99 de la población sana. También puede expresarse simplemente como menor que (<) ese número.

Los valores esperados pueden variar entre diferentes poblaciones de individuos sanos, y a menudo se informan diferentes intervalos de referencia para estas poblaciones. Las diferencias más frecuentes son las que se basan en el sexo, la edad o la raza. Los rangos específicos de población son intervalos estadísticos determinados para cada población en función de los factores de partición elegidos.

EJEMPLOS DE ALGUNOS INTERVALOS DE REFERENCIA QUE VARÍAN EN POBLACIONES DIFERENTES

ANALITO	POBLACIÓN	INTERVALO DE REFERENCIA*
Alkaline Phosphatase	Varones de 20 a 50 años	53-128 U/l (0,90-2,18 μ kat/l)
	Mujeres de 20 a 50 años	42-98 U/l (0,71-1,67 μ kat/l)
	Varones ≥ 60 años	56-119 U/l (0,95-2,02 μ kat/l)
	Mujeres ≥ 60 años	53-141 U/l (0,90-2,40 μ kat/l)
Creatine Kinase	Varones	25-130 U/l (0,43-2,21 μ kat/l)
	Mujeres	10-115 U/l (0,17-1,96 μ kat/l)
Urine Creatinine	Lactantes	8-20 mg/kg/día (71-177 μ mol/kg/día)
	Niños**	8-22 mg/kg/día (71-194 μ mol/kg/día)
	Adolescentes**	8-30 mg/kg/día (71-265 μ mol/kg/día)
	Varones adultos	14-26 mg/kg/día (124-230 μ mol/kg/día)
	Mujeres adultas	11-20 mg/kg/día (97-177 μ mol/kg/día)

Nota: Los intervalos de referencia se pueden encontrar en los libros de texto de bioquímica clínica, en las páginas web médicas y en los materiales proporcionados por los fabricantes de las pruebas y los equipos. A menudo, estos tienen diferentes valores que reflejan los métodos y poblaciones utilizados en cada contexto. Puesto que laboratorios diferentes utilizan métodos diferentes y dan servicio a diferentes grupos de población, es importante que cada laboratorio confirme que los intervalos de referencia notificados para sus pruebas son apropiados. Normalmente esto se hace mediante el análisis de muestras obtenidas a partir de personas sanas y demostrando que los resultados coinciden con el intervalo de referencia notificado.

*En este capítulo se proporcionan los intervalos de referencia o los resultados previstos en individuos adultos sanos como guía para la discusión. Estos valores se han obtenido de la 5ª edición de *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, a menos que se indique lo contrario. Estos valores pueden diferir con poblaciones de pacientes, metodologías y ensayos locales diferentes y deben ser verificados por los laboratorios antes de su uso.

**La determinación y validación de los intervalos de referencia pediátricos presentan una dificultad especial ya que raramente se extrae sangre de niños sanos. Las citas bibliografía que proporcionan tanto intervalos pediátricos como de adultos para un solo método analítico puede resultar útil en la evaluación de pruebas que tienen intervalos de referencia pediátricos diferentes.

GUÍA SOBRE EL ESTABLECIMIENTO DE INTERVALOS DE REFERENCIA

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publica la directriz C28, en la que se proporciona orientación para el establecimiento de intervalos de referencia para las pruebas del laboratorio clínico. Puede encontrar más información en la página web del CLSI: www.clsi.org.

LIMITACIONES DE LOS INTERVALOS DE REFERENCIA

Los intervalos de referencia se aprecian mejor como directrices. Cuando el valor obtenido de una prueba está fuera del intervalo de referencia esperado, el resultado inusual sirve como señal de que puede haber un problema. El resultado inusual debe interpretarse en el contexto de la historia clínica del paciente y de otros hallazgos clínicos.

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 1

- ¿Cuál de los siguientes analitos podría ser un analito típico en una prueba de bioquímica clínica?
 - Calcium
 - E. coli positivity
 - Octane
 - Food additives
- Nombre cinco clases de líquidos corporales que pueden utilizarse para realizar análisis en un laboratorio de bioquímica clínica:
 - _____
 - _____
 - _____
 - _____
 - _____
- ¿Cómo debe verificar un laboratorio el intervalo de referencia que se utiliza en una prueba determinada?
 - Llamando a otro laboratorio
 - Utilizando los datos de un libro de texto
 - Analizando muestras de personas sanas
 - Buscando en una página web médica
- Normalmente, la frecuencia con la que se encuentra un resultado que supera 3 DE del valor medio del analito en la prueba de un paciente es:
 - 1 entre 5
 - 1 entre 20
 - 1 entre 100
 - Nunca
- ¿Qué tipo de aditivo hay en un tubo de extracción de sangre con el tapón rojo?
 - Heparina de litio o sódica
 - EDTA potásico
 - Trombina
 - Sin aditivo

SECCIÓN 2

PRINCIPIOS DE LA MEDICIÓN

DESCRIPCIÓN GENERAL

En esta sección se describen los principios de la medición (óptica [fotométrica] y electroquímica [potenciométrica]) que se utilizan con mayor frecuencia para determinar las concentraciones de analitos en el laboratorio de bioquímica clínica.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez finalizada esta sección, será capaz de:

- Describir la base de los métodos ópticos, como absorbancia, turbidimetría y nefelometría
- Describir la diferencia entre reacción de punto final y reacción de velocidad
- Describir el principio de medición potenciométrica
- Describir la función de los calibradores

CONCEPTOS CLAVE

1. Las reacciones químicas de analitos dan lugar a productos que pueden detectarse mediante métodos ópticos; los cambios en la luz absorbida, dispersada o emitida por estos productos se utilizan para determinar la concentración del analito.
2. En los métodos potenciométricos, los cambios en las concentraciones de iones se detectan como diferencias de potencial entre dos electrodos.
3. Se utilizan calibradores, que son soluciones de concentración conocida, para establecer la relación entre la magnitud de una señal óptica o eléctrica y la concentración del analito correspondiente.

La cuantificación de los analitos bioquímicos de rutina se basa normalmente en uno de los dos principios de medición: medición de la luz (fotometría o espectrofotometría) o medición del potencial electroquímico (potenciometría). Se conocen muchas variaciones de la fotometría y la potenciometría, pero todas ellas tienen en común que la señal (la cantidad de luz o el voltaje eléctrico) está previsiblemente relacionada con la cantidad de analito que hay en la solución.

El lector debe consultar el apéndice B: referencias para obtener información más detallada sobre estos temas, especialmente *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7ª edición, 2015.

FOTOMETRÍA

La fotometría se basa en la medición de la luz mediante un fotodetector. La luz puede ser absorbida por una sustancia disuelta en una solución (absorbancia), puede ser dispersada o refractada por las partículas suspendidas en solución (turbidimetría o nefelometría) o puede que sea emitida por una sustancia que absorbe la luz a una longitud de onda y la emite a otra longitud de onda diferente (fluorescencia).

Se eligen longitudes de onda de luz específicas para cada análisis en función de las propiedades de la sustancia que se está midiendo. Una fuente de luz típica (lámpara) genera una amplia gama de longitudes de onda de luz. Una lámpara de luz visible genera luz de longitudes de onda de 400 nm (luz ultravioleta) a 700 nm (luz roja). Una lámpara de luz ultravioleta genera luz de longitudes de onda de aproximadamente 200 a 400 nm. Para seleccionar la longitud de onda deseada a partir del espectro de luz producida por una fuente de luz, se utiliza un dispositivo denominado monocromador o filtros. Un monocromador dispersa la luz (como lo hace un prisma) y permite la selección de una banda estrecha de longitudes de onda que se dirige a través de la cubeta de muestra.

Cubeta: celda fabricada de material ópticamente transparente que contiene soluciones para su análisis mediante métodos ópticos

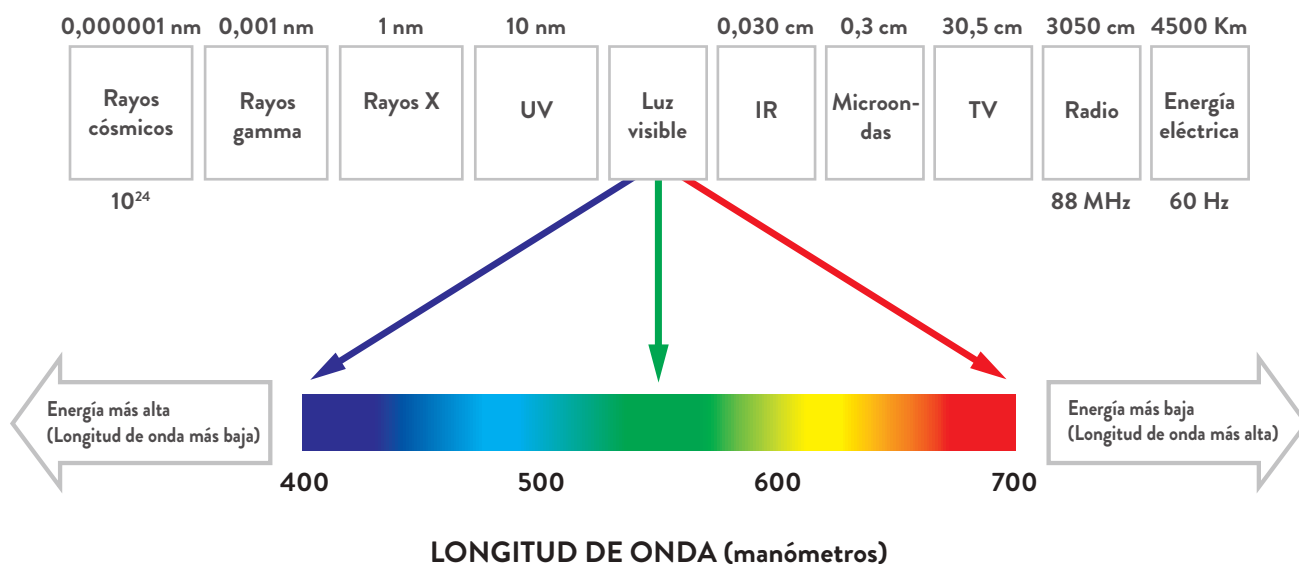


Figura 2-1: Espectro electromagnético.

ABSORBANCIA

Cuando un analito tiene un color intrínseco (o genera un color tras una reacción química), la luz visible es absorbida cuando pasa a través de una solución que contiene el analito (o sus productos de reacción). La absorbancia selectiva de determinadas longitudes de onda de luz del espectro de luz blanca proporciona a la solución su color. Por ejemplo, una solución que contiene hemoglobina aparece de color rojo porque la luz en la región del color verde del espectro (longitudes de onda de 500-600 nm) es absorbida de forma selectiva (eliminada del espectro de luz blanca). La medición de la disminución de luz verde que se produce al pasar a través de la solución, proporciona una indicación de la cantidad de hemoglobina presente. En la **figura 2-2** se muestra la configuración utilizada para medir la luz absorbida (diferencia entre la luz emitida por la fuente (I_o) y la luz que llega al fotodetector (I_s)).

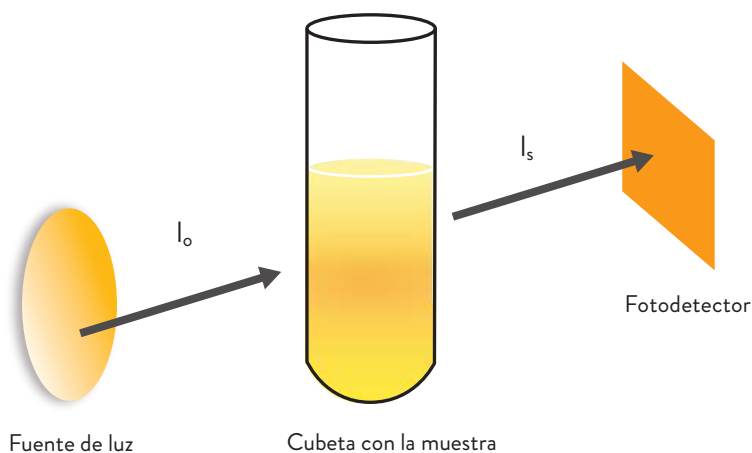


Figura 2-2: Fotometría de absorción.

Los compuestos que no tienen ningún color visible a menudo absorben la luz en la región del ultravioleta y esta absorbancia se puede utilizar de la misma forma que la absorbancia de la luz visible. La elección de la longitud de onda de luz específica se basa en las propiedades de absorción del compuesto que se está midiendo.

A medida que aumenta la cantidad de una sustancia en solución, disminuye la cantidad relativa de luz que pasa a través de la solución y alcanza el detector. La disminución de la luz se denomina absorbancia. En la fórmula de la ley de Beer se describe la relación entre concentración y luz absorbida. Para un determinado método, $A = elc$, donde «e» es el coeficiente de extinción, «l» es el paso óptico de la cubeta y «c» es la concentración.

Ley de Beer

$A = elc$; e = coeficiente de extinción; l = paso óptico de la cubeta; c = concentración

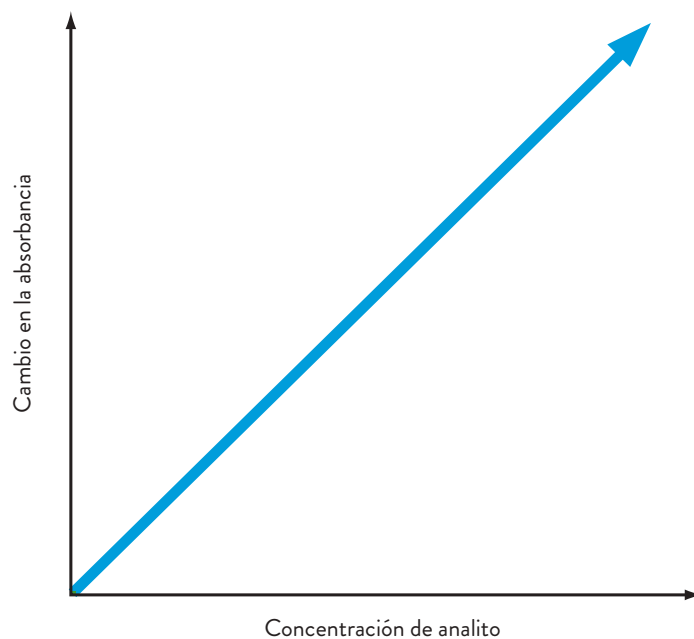


Figura 2-3: Ley de Beer.

TURBIDIMETRÍA Y NEFELOMETRÍA

Algunos de los análisis se basan en la formación de partículas insolubles que interfieren con el paso de la luz a través de la solución. El analito reacciona con un reactivo que se añade para producir partículas insolubles que permanecen suspendidas en la solución. Cuando la luz incide sobre estas partículas algunas de ellas la reflejan en diferentes direcciones. Una concentración mayor de analito presenta un mayor número de partículas que bloquean la luz que pasa a través de la solución y aumentan la cantidad de luz reflejada.

Es posible medir la pérdida de luz que pasa directamente a través de la solución (denominado turbidimetría) o el incremento de la luz reflejada en una dirección diferente (denominado nefelometría). En la turbidimetría, el detector se coloca en línea directa con la luz incidente y la luz detectada por el detector disminuye a medida que aumenta el número de partículas de analito. En la nefelometría, el detector se coloca formando un ángulo con el paso de la luz para evitar la detección de la luz que pasa a través de la muestra. El detector nefelométrico detecta la luz dispersada por las partículas; la cantidad de luz que llega al detector aumenta a medida que aumenta el número de partículas de analito. A menudo se utilizan anticuerpos con estos métodos que representan un tipo de análisis inmunométrico, específicamente, inmunonefelometría e inmunturbidimetría. Los anticuerpos presentes en los reactivos harán que las moléculas de analito formen complejos o entramados y estos agregados de partículas grandes potencian la reflexión de la luz, aumentando la señal analítica que se mide.

A menudo se eligen métodos turbidimétricos y nefelométricos para medir proteínas, como transferrina o prealbúmina, dos importantes proteínas de transporte en la sangre. Las proteínas son moléculas relativamente grandes que pueden entrecruzarse fácilmente mediante anticuerpos selectivos para producir partículas agregadas con el tamaño adecuado para reflejar la luz en el rango del ultravioleta o visible. Algunas pruebas de detección de drogas pueden cuantificar la concentración de droga en la muestra del paciente midiendo los cambios en la turbidez debida a la competencia entre la droga de la muestra del paciente y la unida a micropartículas con anticuerpos añadidas a la solución.

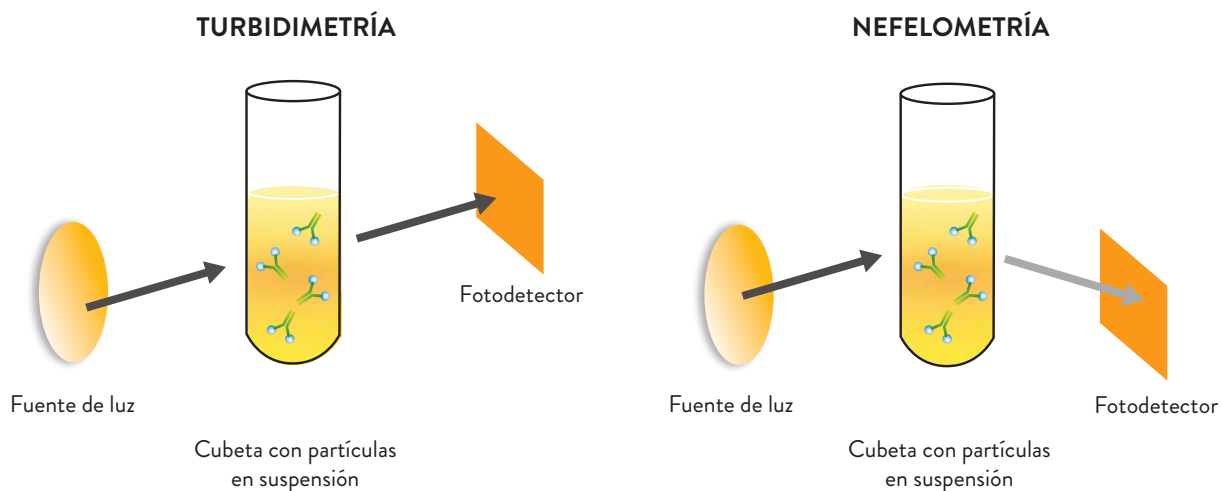


Figura 2-4: Turbidimetría y nefelometría.

FLUORESCENCIA

Determinados tipos de estructuras químicas son capaces de absorber la luz de una longitud de onda y emitir luz de otra longitud de onda. Estas sustancias se denominan compuestos fluorescentes o fluoróforos. En cada caso, la luz incidente es de una longitud de onda más corta y tiene mayor energía que la luz emitida. Así, una sustancia que absorbe luz azul (longitud de onda 400) puede emitir luz verde de menor energía (longitud de onda 500).

El detector se coloca en un ángulo de 90° con respecto a la luz incidente de forma que solo detecta la luz emitida y no la luz incidente residual que pasa directamente a través de la muestra, ni la luz rebotada por la muestra o la cubeta. Cuanta más luz emite la muestra mayor es la concentración del compuesto fluorescente.

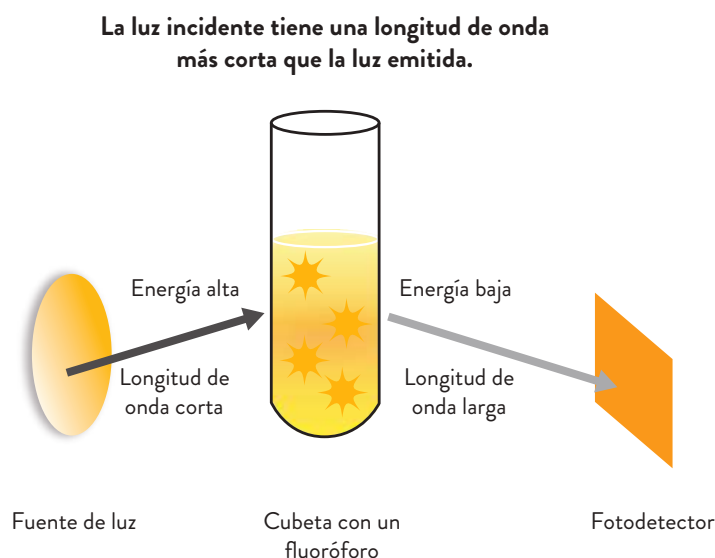


Figura 2-5: Fotometría fluorescente.

Los analitos de interés en bioquímica clínica no son fluorescentes de forma innata. En su lugar, se incorporan moléculas fluorescentes como reactivos que ayuda a detectar los analitos. Por ejemplo, los métodos inmunológicos para la medición de marcadores tumorales como CA-125 (marcador de cáncer de ovario) y CA15-3 (marcador de cáncer de mama) utilizan anticuerpos que tienen un compuesto fluorescente unido. El anticuerpo reconoce y se une al marcador tumoral. El exceso de anticuerpos (no unido) se lava y la cantidad de luz fluorescente generada es indirectamente proporcional a la cantidad de marcador tumoral en la muestra.

La quimioluminiscencia es la emisión de luz debida a una reacción química. De forma similar a la fluorescencia, hay algunas moléculas que, debido a su estructura, pueden producir luz en lugar de calor cuando reaccionan con otras moléculas. Algunos de los métodos inmunológicos para la medición de hormonas y marcadores tumorales utilizan una molécula quimioluminiscente. Después de que un anticuerpo selectivo se une al analito en la muestra del paciente, se separan los anticuerpos unidos y no unidos, y se añade un segundo anticuerpo unido a una molécula quimioluminiscente. Una vez unido al complejo de unión del primer anticuerpo, se añade un producto químico a la mezcla para generar una señal quimioluminiscente que es proporcional a la cantidad de analito de la muestra. En una variación de esta técnica, la señal quimioluminiscente se genera pulsando la mezcla con una corriente eléctrica en lugar de a través de una reacción química. Este método se denomina electroquimioluminiscencia.

POTENCIOMETRÍA

La potenciometría se basa en la medición de un potencial eléctrico entre dos electrodos. Uno de los electrodos (el electrodo de detección o de medición) se ve afectado por el contacto con iones en solución. El potencial entre el electrodo de medición y un electrodo de referencia estable se altera con los cambios en la concentración de iones. Los métodos potenciométricos son los que se adaptan mejor a la medición de iones (electrolitos) como sodio, potasio y cloruro.

El cambio de voltaje es una función compleja de la concentración de cada ion y se describe en una relación logarítmica denominada ecuación de Nernst.

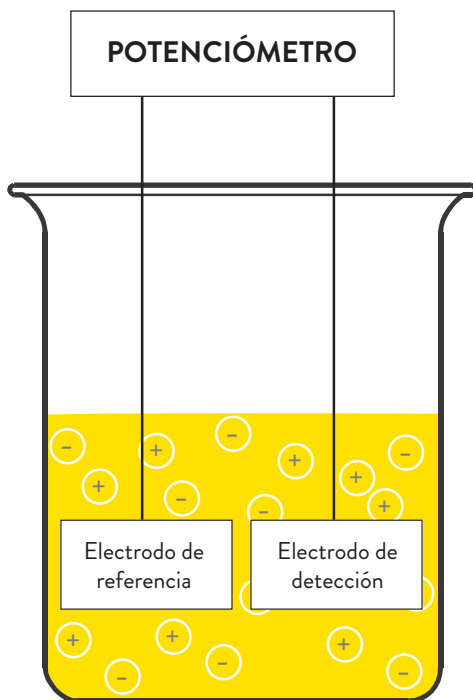


Figura 2-6: Análisis de electrolitos.

La potenciometría mide la actividad del ion o su concentración eficaz en la solución. Puesto que los iones interaccionan entre sí y con el agua en una muestra real, las muestras clínicas no son ideales. La medición de la concentración real de un ion requiere una solución infinitamente diluida, donde todas las interacciones entre iones desaparecen. La diferencia entre la concentración efectiva que se mide mediante los electrodos en el laboratorio y la concentración real en una solución diluida ideal se describe mediante el coeficiente de actividad. El coeficiente de actividad es constante en las condiciones especificadas. Sin embargo, las diferencias en el calor, el pH, la fuerza iónica y las mezclas de la muestra pueden alterar la relación entre la actividad medida y la concentración resultante. Así, muchos analizadores bioquímicos diluyen la muestra a una solución de fuerza iónica fijada y realizan el análisis en condiciones controladas para minimizar estas fuentes de sesgo. Esto se denomina método indirecto porque la muestra se diluye antes de la medición potenciométrica. Los métodos directos, como los analizadores de gasometría, miden la actividad iónica en muestras de sangre completa y condiciones control con un bloque de calentamiento.

REACCIONES DE PUNTO FINAL Y DE VELOCIDAD

Cuando un analito se detecta mediante una reacción química, existen dos opciones para la evaluación de su concentración. Una es esperar hasta que se complete la reacción y la cantidad total de analito se convierta en producto (denominada reacción de punto final). La otra es medir la velocidad del cambio a producto formado con el tiempo (denominada reacción de velocidad).

REACCIONES DE PUNTO FINAL

Las reacciones de punto final son especialmente adecuadas para las reacciones químicas que se completan en un tiempo relativamente corto y son «estequiométricas», lo que significa que producen una molécula producto o un complejo para cada molécula de analito. Por ejemplo, la reacción de la albúmina con el colorante púrpura de bromocresol (BCP) produce un complejo coloreado. Si se deja que la reacción continúe hasta que haya reaccionado toda la albúmina presente en la solución y se haya formado la cantidad máxima de producto coloreado, el color al final de la reacción refleja la cantidad total de albúmina en forma de complejo albúmina-colorante.

Las reacciones de punto final pueden medir la formación del producto o la desaparición del reactivo. Si el método mide la formación de un producto, la absorbancia es mayor en el punto final que en el punto de inicio (lo que se denomina reacción final ascendente). Si el método mide la desaparición de un reactivo, la absorbancia es inferior en el punto final que en el punto de inicio (lo que se denomina reacción final descendente).

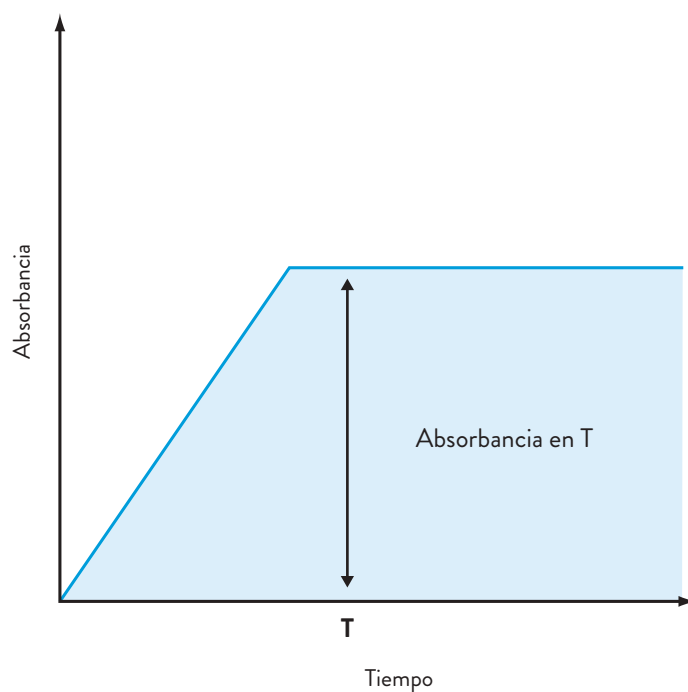


Figura 2-7: Reacción de punto final.

REACCIONES DE VELOCIDAD

Si el analito es una enzima, molécula que puede catalizar la conversión de un número ilimitado de moléculas de reactivo (denominados sustratos) a producto, la cantidad de producto en el punto final no reflejará la cantidad de enzima. En su lugar, el punto final reflejará la cantidad de sustrato que había. Por este motivo, la actividad enzimática se determina mediante una reacción de velocidad en lugar de una reacción de punto final. En tales casos, la determinación de la concentración de enzima se basa en la rapidez con que una cantidad fija de sustrato se convierte en producto. Cuanto más enzima haya, más rápido se produce la conversión. Entre los ejemplos de enzimas que se miden con frecuencia en el laboratorio clínico se incluyen la lipasa (enzima digestiva medida en enfermedades pancreáticas) y la alanina aminotransferasa (enzima responsable de la interconversión de los aminoácidos medida en enfermedades hepáticas).

Las reacciones de velocidad pueden medir la aparición del producto o la desaparición del sustrato. Si se mide la aparición de un producto, la absorbancia aumenta con el tiempo (lo que se denomina reacción de velocidad ascendente). Si se mide la desaparición de un sustrato, la absorbancia disminuye con el tiempo (lo que se denomina reacción de velocidad descendente).

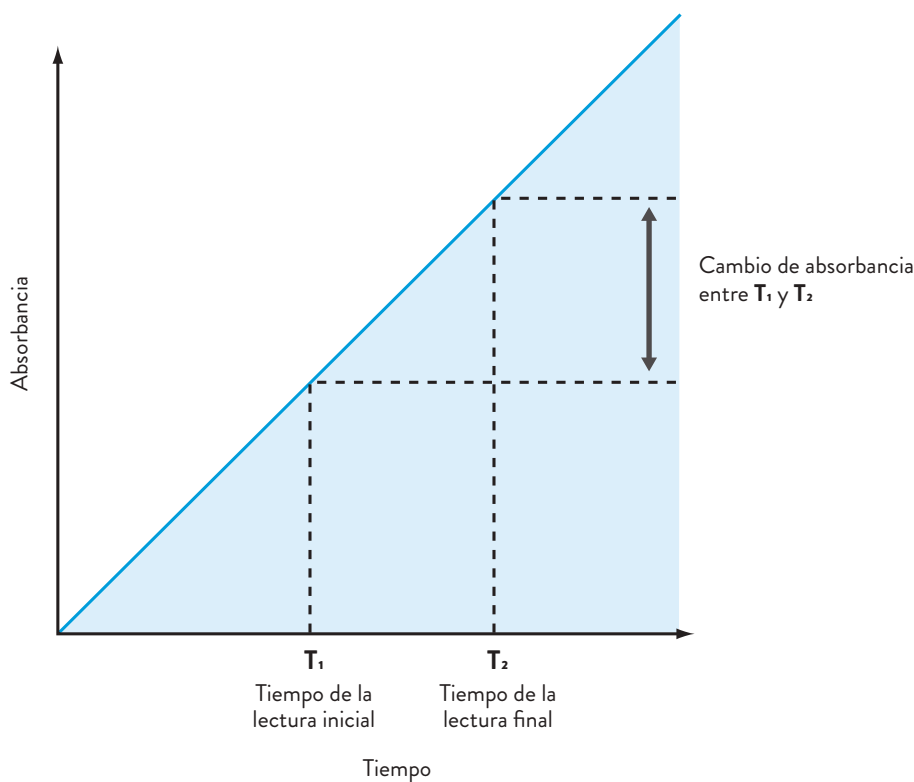


Figura 2-8: Reacción de velocidad.

Las reacciones de velocidad también pueden utilizarse para la medición de analitos que no sean enzimas. Por ejemplo, si una reacción es muy lenta hasta alcanzar el punto final, un método de velocidad puede resultar más práctico para obtener el resultado en un plazo de tiempo más corto. Entre los ejemplos de analitos distintos a las enzimas que se miden mediante reacciones de velocidad se incluyen el amoníaco (producto de desecho del metabolismo de proteínas) y la amikacina (un fármaco).

CALIBRACIÓN

La calibración es el proceso importante que relaciona la señal analítica con la concentración de analito.

La calibración utiliza una serie de soluciones que contienen el analito a concentraciones conocidas y se observa la señal producida con cada concentración. Estos resultados se pueden expresar como una curva de calibración. El propósito de la curva de calibración es establecer una relación entre la concentración del analito y la magnitud de la señal óptica o potenciométrica proporcionada por el dispositivo de medición. La relación puede ser lineal o no lineal (p. ej., logarítmica o exponencial).

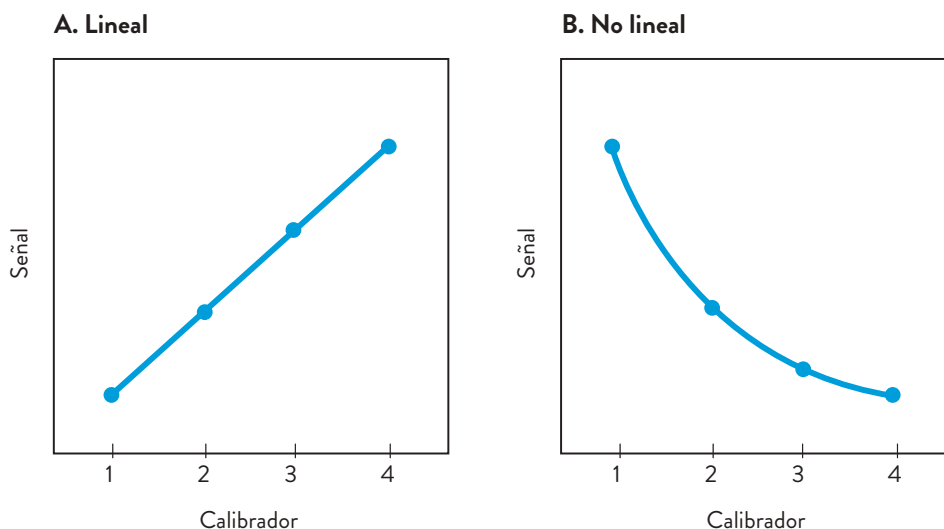


Figura 2-9: Curvas de calibración.

La curva de calibración del panel A muestra el aumento lineal de la señal con el aumento de la concentración de analito. La curva del panel B muestra el descenso de la señal de forma no lineal con el aumento de la concentración de analito. La interpolación (conexión de los puntos del trazado de calibración para formar la línea o curva que mejor se ajusta) establece una señal esperada para el rango de concentraciones del analito que se encuentran entre los valores del calibrador más bajo y el más alto. La señal de una muestra puede compararse con la curva de calibración y puede determinarse la concentración de analito que produce dicha señal.

Uno de los problemas en el proceso de calibración es la determinación de la señal más alta y más baja que puede medirse y relacionarse de manera fiable con una concentración de analito. Estos límites de medida dependen en parte de las propiedades del método y en parte de las propiedades del aparato utilizado para el análisis. El laboratorio o fabricante que desarrolla un método analítico normalmente determina el rango de medición analítica (RMA, también conocido como rango dinámico) que define las cantidades cuantificables más bajas a más altas. Organizaciones como el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; www.clsi.org) publican directrices para la determinación del RMA y otras características de los ensayos clínicos.

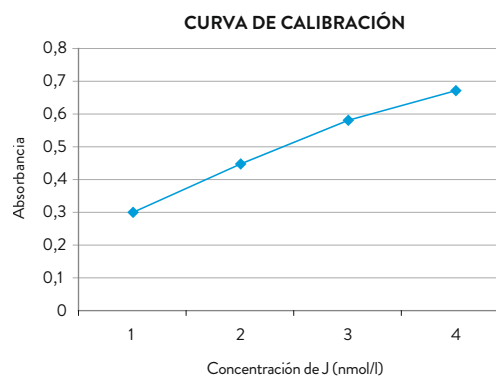
Lo ideal es que todas las muestras que se estén analizando proporcionen señales que estén dentro del RMA. Sin embargo, en los análisis clínicos de la «vida real», con frecuencia este no es el caso. Cuando una señal está fuera del RMA, la concentración de analito en la muestra del paciente no se puede determinar con certidumbre. Si la señal está por debajo del RMA, el resultado suele notificarse como por debajo del límite inferior del RMA o menor que el calibrador inferior utilizado en el laboratorio clínico. Si la señal es superior al RMA, el resultado puede notificarse como por encima del límite superior del RMA o mayor que el calibrador superior utilizado en el laboratorio. De forma alternativa, la muestra puede diluirse para llevar la concentración del analito dentro del RMA y analizarla de nuevo. A continuación, el valor medido en la muestra diluida se multiplica por el factor de dilución para determinar la concentración de la muestra original.

En ocasiones se puede añadir muestra adicional a la reacción de análisis para llevar la concentración de analito en la mezcla de reacción dentro del RMA. El resultado final se corrige entonces en función del volumen de muestra añadido antes de realizar el informe.

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 2

- ¿Para cuáles de los siguientes analitos son más útiles los métodos potenciométricos?
 - ☐ A Proteínas
 - ☐ B Electrolitos
 - ☐ C Drogas
 - ☐ D Lípidos
- En una prueba de albúmina, toda la albúmina reacciona muy rápidamente con un exceso de colorante púrpura de bromocresol (BCP) para producir un complejo coloreado. El detector se ajusta para que mida el complejo del producto. ¿Qué método es el más adecuado para esta determinación de albúmina?
 - ☐ A Punto final (ascendente)
 - ☐ B Punto final (descendente)
 - ☐ C Velocidad (ascendente)
 - ☐ D Velocidad (descendente)
- La transferrina reacciona con un anticuerpo específico para producir inmunocomplejos. ¿Qué método sería el más adecuado para medir la concentración de transferrina?
 - ☐ A Inmunoturbidimetría
 - ☐ B Fluorescencia
 - ☐ C Potenciometría
 - ☐ D Ninguno de los anteriores
- ¿Cuál es la mejor estimación de la concentración de sustancia J en una muestra cuya absorbancia es 0,50?
 - ☐ A Entre 1 y 2 nmol/l
 - ☐ B Entre 2 y 3 nmol/l
 - ☐ C Entre 3 y 4 nmol/l
 - ☐ D Mayor de 4 nmol/l

CONCENTRACIÓN DE CALIBRADOR DE J (nmol/L)	ABSORBANCIA
1	0,30
2	0,45
3	0,58
4	0,67



SECCIÓN 3

ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS PARA SELECCIONAR UN ANALITO ESPECÍFICO

DESCRIPCIÓN GENERAL

Esta sección trata de las estrategias para la medición de un analito cuando este se encuentra en una mezcla compleja de moléculas biológicas. Se describen varios enfoques utilizados habitualmente para seleccionar el analito objetivo y eliminar o minimizar las posibles interferencias procedentes de otras sustancias que puedan estar presentes en la muestra.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez finalizada esta sección, será capaz de:

- Describir algunas estrategias para la medición de un analito objetivo en líquidos biológicos complejos
- Explicar cómo medir una analito enzima o un analito que es el sustrato para una enzima
- Proporcionar ejemplos de pretratamiento para eliminar posibles sustancias de interferencia
- Identificar ejemplos en los que se utilizan anticuerpos para seleccionar analitos

CONCEPTOS CLAVE

1. La puesta a cero se utiliza para corregir el color de fondo en las reacciones de punto final.
2. El intervalo de tiempo seleccionado para las reacciones de velocidad puede optimizar la medición del analito objetivo.
3. Los ensayos de enzimas, inmunoensayos y electrodos selectivos de iones son enfoques habituales para seleccionar un analito objetivo.
4. Pueden utilizarse técnicas preanalíticas de separación para aislar el analito objetivo de compuestos de interferencia.

La medición de una sustancia cuando forma parte de una mezcla compleja de sustancias plantea especiales problemas. Un método de medición que funciona bien para determinar la cantidad de analito en forma relativamente pura puede ser totalmente insatisfactorio cuando el analito está en una mezcla de células, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y oligoelementos. Los métodos para el análisis de analitos en mezclas biológicas complejas requieren enfoques especiales para minimizar o eliminar la interferencia debidas a otras sustancias. Algunos de los enfoques utilizados con frecuencia en bioquímica clínica, como la puesta a cero, métodos de velocidad, tratamiento previo, especificidad del reactivo y electrodos selectivos de iones se describen con más detalle en las siguientes secciones.

El lector debe consultar el apéndice B: referencias para obtener información más detallada sobre estos temas, especialmente *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7ª edición, 2015.

PUESTA A CERO EN REACCIONES DE PUNTO FINAL

Puesta a cero es un término que describe la corrección de los componentes de fondo que contribuyen directamente a la señal de medición. En el caso de una reacción colorimétrica, en la puesta a cero se mide el color de fondo innato de la muestra. La sustracción de la absorbancia de fondo a la absorbancia final garantiza que no se atribuye de forma inadecuada el color de fondo al analito.

Por ejemplo, en la medición de albúmina mediante verde de bromocresol (BCG), la cantidad de albúmina se calcula a partir de la absorbancia de luz a una longitud de onda de 628 nm, la luz absorbida por el complejo albúmina-colorante verde. La absorbancia se utiliza para calcular la cantidad de albúmina presente en función de una curva de calibración (consulte en la sección 2 la revisión de la calibración). Sin embargo, si otras sustancias de la muestra de sangre también absorben la luz a 628 nm, su lectura de absorbancia podría atribuirse incorrectamente a la albúmina y la concentración de albúmina resultante será mayor de lo que es en realidad.

Para corregir la presencia de estas otras sustancias, puede medirse la absorbancia de la solución antes de la adición del colorante y solo el cambio de absorbancia por encima de este valor inicial se utiliza para calcular la concentración de albúmina. De forma alternativa, la muestra puede diluirse con una solución no reactiva, como una solución salina, en una segunda cubeta y puede utilizarse la absorbancia de la muestra diluida para corregir el resultado.

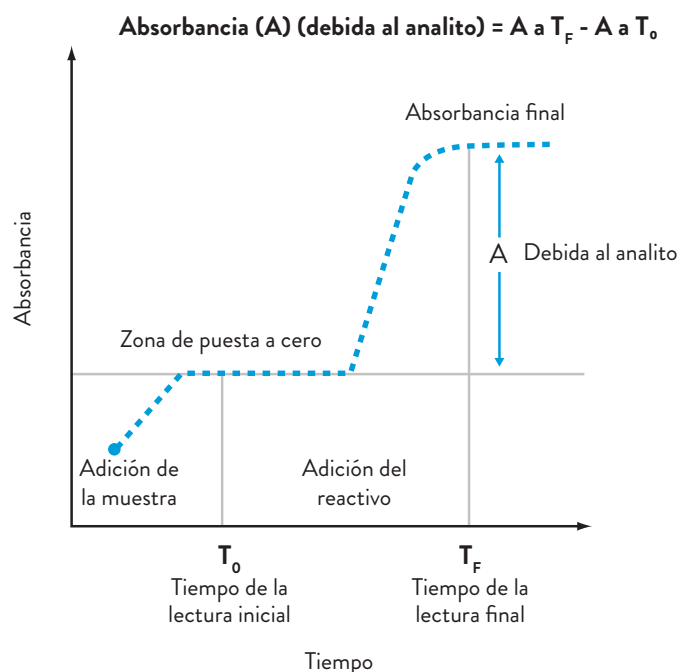


Figura 3-1: Puesta a cero: corrección de la contribución de las sustancias de interferencia restando la señal antes de la adición de reactivos a la señal de punto final.

Tres sustancias de interferencia comunes que se encuentran en el plasma y el suero son la hemoglobina (procedente de los glóbulos rojos), los lípidos (como los triglicéridos) que a altas concentraciones pueden dar lugar a una solución turbia y la bilirrubina (producto de color amarillo anaranjado que se forma a partir de la degradación de la hemoglobina). Estas tres sustancias son tan frecuentes en las muestras que se utiliza un enfoque especial para evaluar su presencia y corregir sus interferencias en los análisis ópticos. En la sección 5 encontrará más información sobre estas sustancias dentro de la descripción de los índices HIL.

USO DE INTERVALOS DE TIEMPO SELECCIONADOS PARA REACCIONES DE VELOCIDAD

En ocasiones varias sustancias presentes en la muestra reaccionan con los reactivos para dar lugar a productos que absorben la luz en la misma longitud de onda que el producto del analito. En tal caso, la puesta a cero antes de la adición del reactivo no corregirá las sustancias de interferencia ya que el color no se forma hasta que se ha añadido el reactivo. Sin embargo, en muchos casos pueden elegirse las condiciones de reacción (como el pH de la solución o la concentración de los reactivos) para que la sustancia de interferencia reaccione en un momento diferente al del analito objetivo. La sustancia de interferencia puede reaccionar de forma más rápida y consumirse antes que el analito objetivo o puede reaccionar más lentamente y contribuir poco o nada a la señal durante el periodo de tiempo inicial de la reacción. Si la sustancia de interferencia reacciona más rápidamente, la medición se realiza en puntos temporales posteriores en el transcurso de la reacción cuando la tasa de cambio de color refleje exclusivamente al analito objetivo. Si la sustancia de interferencia reacciona más lentamente, la medición se realiza en puntos temporales más tempranos en la reacción cuando el cambio de color se debe principalmente al analito objetivo.

El método de Jaffe para la creatinina es un ejemplo del valor de utilizar un intervalo programado en una reacción de velocidad. En la reacción de Jaffe, la creatinina reacciona con una solución de picrato alcalino para formar un producto de color rojo anaranjado. Por desgracia, muchas otras sustancias que se encuentran en las muestras biológicas también reaccionan con el picrato alcalino para formar productos de color rojo anaranjado. Entre estas se incluyen el acetoacetato y las proteínas. Se ha descubierto que el acetoacetato reacciona por completo durante los 20 primeros segundos y las proteínas muestran un tiempo de retardo, reaccionando solo al cabo de uno o dos minutos. Por tanto, un intervalo de tiempo que comience después de los 20 segundos y termine en el primer minuto reflejará el producto formado a partir de la creatinina con pocas interferencias por parte del acetoacetato o de las proteínas.

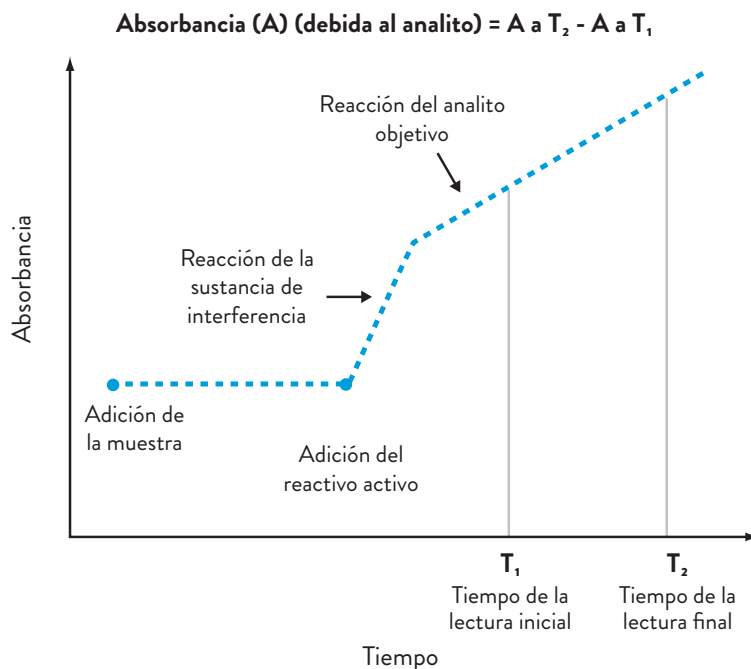


Figura 3-2: Reacción de velocidad con tiempos de medición elegidos para reflejar el analito objetivo.

PRETRATAMIENTO

En ocasiones es posible tratar la muestra antes del análisis para eliminar física o químicamente posibles sustancias de interferencia. El pretratamiento se puede realizar «fuera de línea» o «en línea». El pretratamiento realizado «fuera de línea» significa que este se realiza en un paso manual antes de que la muestra se cargue en un analizador automático o se coloque en la cubeta de reacción para su análisis. El pretratamiento realizado «en línea» significa que este está automatizado en el analizador y se lleva a cabo como parte del proceso analítico total, normalmente en la misma cubeta de reacción que se utiliza para el paso de medición.

La medición del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), que normalmente representan cerca del 25 % del colesterol total en suero, requiere la retirada de todo el colesterol no HDL, como el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), antes del paso de medición. El pretratamiento se puede realizar fuera de línea o en línea.

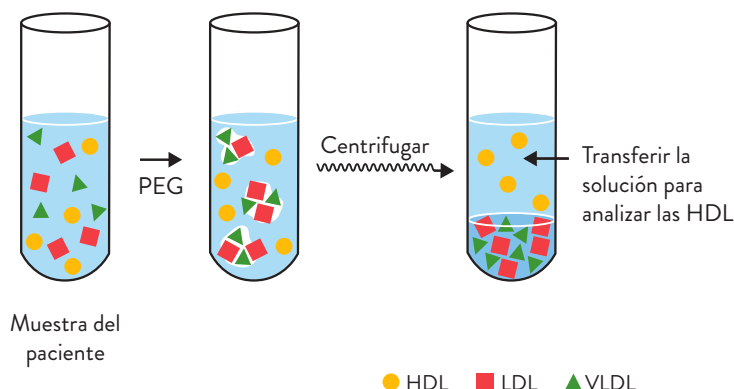
PRETRATAMIENTO FUERA DE LÍNEA

El pretratamiento fuera de línea implica la mezcla del suero con un agente como polietilenglicol (PEG) que reacciona con las partículas de colesterol no HDL. Este paso supone un pretratamiento fuera de línea porque se realiza manualmente y no de forma automática en un analizador. Se mezcla una muestra de suero con PEG y se forma un precipitado que contiene partículas de LDL y VLDL. El precipitado es forzado hacia el fondo del tubo mediante centrifugación dejando una solución transparente que contiene HDL. Esta solución transparente se utiliza como muestra para el colesterol HDL. La prueba implica el tratamiento con un reactivo específico para el colesterol, como colesterol esterasa, que da lugar a un producto que puede medirse fotométricamente.

PRETRATAMIENTO EN LÍNEA

Un método en línea supone un tratamiento de la muestra en dos pasos con un reactivo en la cubeta de reacción. En el primer paso se introduce un reactivo (colesterol oxidasa) que degrada de forma selectiva el colesterol no HDL, que no está asociado a lipoproteínas, dejando exclusivamente el colesterol HDL en la solución. En el segundo paso se detecta el colesterol HDL remanente mediante su reacción con un reactivo específico para el colesterol, como la colesterol esterasa, para dar lugar a un producto que puede medirse fotométricamente.

TRATAMIENTO FUERA DE LÍNEA



TRATAMIENTO EN LÍNEA

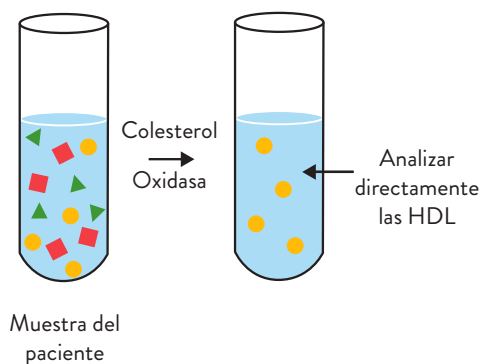


Figura 3-3: Medición de HDL.

ELECCIÓN DE MÉTODOS QUE SON ALTAMENTE SELECTIVOS

ENZIMAS

Las enzimas son catalizadores bioquímicos (sustancias que aumentan la velocidad de una reacción bioquímica sin que se consuman en la reacción). A menudo son exquisitamente selectivas para una y solo una estructura química. La estructura química sobre la que actúa específicamente la enzima se denomina sustrato. Las reacciones enzimáticas se pueden utilizar para la determinación de la concentración del sustrato o la actividad de la enzima.

Una enzima es un catalizador bioquímico, sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin que se consuma en dicha reacción. Cada enzima cataliza la conversión de una molécula específica, conocida como sustrato.

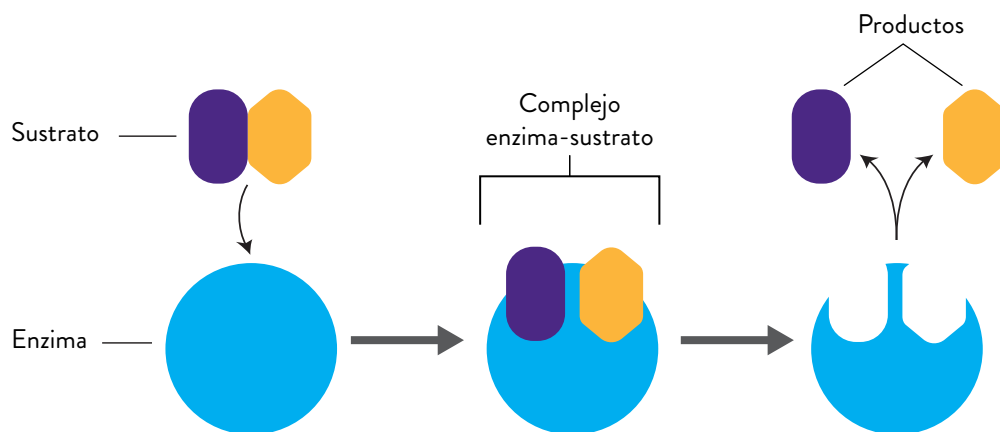


Figura 3-4: La enzima escinde el sustrato para dar lugar a un producto fotométricamente cuantificable.

DETECCIÓN DE SUSTRATOS

Para muchos analitos presentes en líquidos biológicos, como glucosa, colesterol, bilirrubina o creatinina, la naturaleza nos ha proporcionado enzimas que reaccionan de forma selectiva con estas moléculas importantes. Dichas enzimas se pueden utilizar para catalizar la conversión de estas moléculas (sustratos) en reacciones que generan productos que se pueden observar fotométricamente. Por ejemplo, la glucosa se puede convertir mediante la enzima hexoquinasa en glucosa-6-fosfato, que a su vez se puede utilizar para producir una molécula de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Por cada molécula de glucosa se produce una molécula de NADPH. El NADPH puede medirse en la región del ultravioleta a 340 nm. La detección de un sustrato biológico, como la glucosa, se puede realizar como una reacción de punto final midiendo la cantidad máxima de NADPH formada o como una reacción de velocidad midiendo la velocidad a la que se forma el NADPH.



DETECCIÓN DE ENZIMAS

La determinación de la actividad enzimática requiere una reacción de velocidad. Muchos analitos de interés son en sí mismos enzimas. (Consulte las secciones 1 y 6 para obtener más información sobre las enzimas medidas en el laboratorio clínico). Para medir la cantidad de enzima presente, se utiliza un sustrato reconocido exclusivamente por esa enzima. Por ejemplo, la enzima lipasa libera ácidos grasos a partir de triglicéridos y diglicéridos. La actividad de la lipasa se mide usando los productos de la acción de la lipasa sobre los diglicéridos para generar moléculas de glicerol. Estas moléculas de glicerol dan lugar a un producto coloreado que absorbe la luz a 548 nm. La velocidad de aumento de absorbancia a 548 nm es una función de la actividad lipasa. Las reacciones enzimáticas se pueden acoplar y producirse en varios pasos dentro de una prueba bioquímica.

LIPASA PANCREÁTICA	1,2-diglicérido + H ₂ O	→	2-monoglicérido + ácido graso
MGLP	2-monoglicérido + H ₂ O	→	glicerol + ácido graso
GK	glicerol + ATP	→	glicerol-3-fosfato + ADP
GPO	glicerol-3-fosfato + O ₂	→	dihidroxiacetona fosfato + H ₂ O ₂
POD	2H ₂ O ₂ + 4-aminoantipirina + TOOS	→	Colorante de quinona + H ₂ O ₂

ANTICUERPOS

Los anticuerpos (inmunoglobulinas) son producidos por el sistema inmunológico en respuesta directa a sustancias «extrañas» llamadas antígenos. La exposición deliberada de un animal a un antígeno (inmunización) genera anticuerpos específicos para ese antígeno. Los antígenos pueden ser analitos tales como proteínas (por ejemplo, transferrina) o fármacos (por ejemplo, amikacina). Los anticuerpos producidos por estas inmunizaciones se denominan anticuerpos «anti-(nombre del analito)». Por ejemplo, los anticuerpos producidos por una cabra contra la proteína transferrina humana se denominan anticuerpos de cabra antitransferrina humana. Los anticuerpos producidos en un conejo contra el fármaco amikacina se denominan anticuerpos de conejo antiamikacina. Estos anticuerpos se pueden utilizar para medir de forma selectiva la transferrina o la amikacina en una muestra de suero humano. Entre los ejemplos de formatos de ensayos con anticuerpos (inmunoensayos) se incluyen:

INMUNOPRECIPITACIÓN (INMUNOCOMPLEJOS)

Los anticuerpos frente a antígenos proteicos pueden unirse a múltiples sitios (o epítomos) de la molécula de proteína y puede entrecruzar muchas moléculas diferentes de la misma proteína para formar un precipitado insoluble compuesto únicamente por moléculas de anticuerpo y de antígeno. Este inmunoprecipitado puede detectarse mediante un método turbidimétrico. Por ejemplo, la proteína transferrina puede mezclarse con anticuerpos antitransferrina y el inmunoprecipitado resultante se puede cuantificar en una reacción turbidimétrica de velocidad o de punto final.

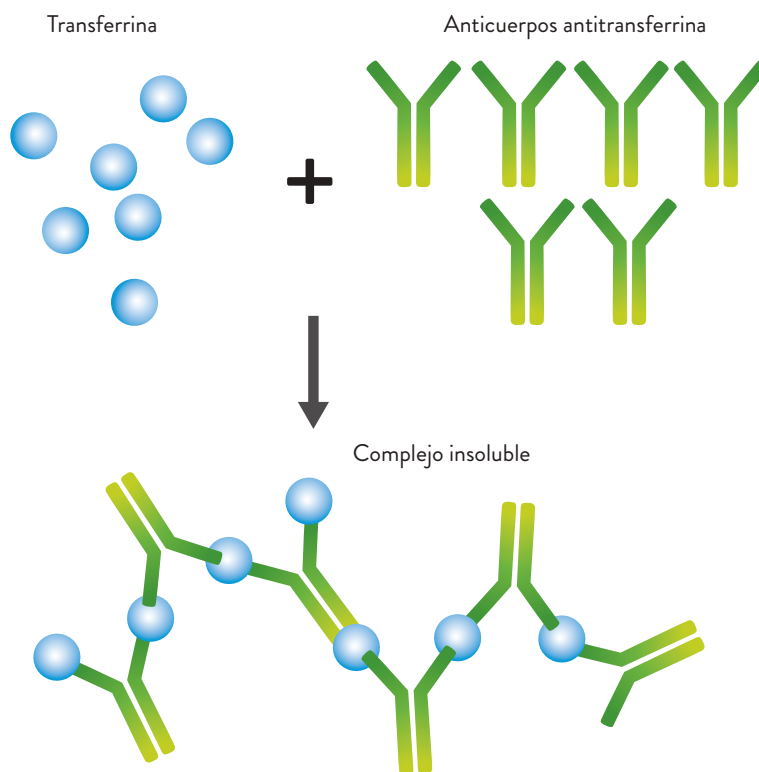


Figura 3-5: Inmunoprecipitación de transferrina: formación de complejos grandes insolubles de anticuerpos y transferrina entrecruzados.

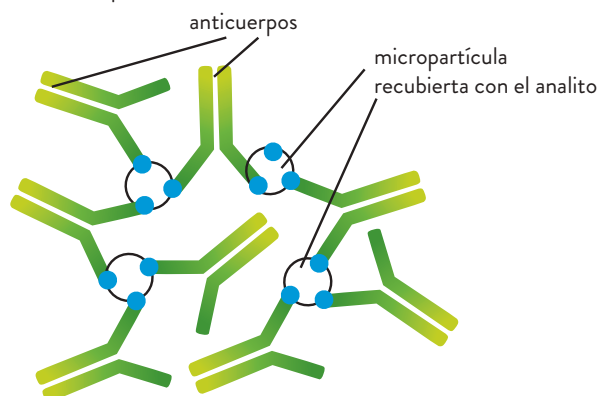
INMUNOENSAYO DE INHIBICIÓN TURBIDIMÉTRICO POTENCIADO POR PARTÍCULAS (PETINIA) E INMUNOENSAYO TURBIDIMÉTRICO POTENCIADO POR PARTÍCULAS (PETIA)

Cuando un analito es una molécula pequeña que no se puede entrecruzar para producir un inmunoprecipitado, sigue siendo posible utilizar un método turbidimétrico. Se recubre una micropartícula con el analito. Cuando la micropartícula está suspendida en solución es demasiado pequeña para afectar al paso de la luz a través de la

solución, pero cuando se añaden anticuerpos frente al antígeno, las partículas se agregan en complejos más grandes que impiden el paso de la luz y se pueden medir mediante turbidimetría. Cuando el antígeno está presente en la muestra de un paciente, este compite por los anticuerpos e impide la agregación. Por ejemplo, si se recubren las micropartículas con el fármaco amikacina y estas partículas de amikacina se mezclan con una muestra de suero que contenga el fármaco, la señal turbidimétrica tras la adición de anticuerpos antiamikacina será mucho menor que si no hay fármaco que compita por los anticuerpos. La disminución de la velocidad de formación de partículas que bloquean el paso de la luz se puede correlacionar con la cantidad de amikacina en la muestra de suero. En una variación de esta técnica, las micropartículas pueden estar recubiertas de anticuerpos frente a un analito, por ejemplo una proteína como microglobulina β_2 (B2M). Si el analito se une a los anticuerpos de las micropartículas, pueden formarse inmunocomplejos grandes que dispersan la luz. Un aumento de la luz dispersada se correlaciona con la concentración de analito en la muestra del paciente.

En ausencia de fármaco en una solución de muestra, las partículas se entrecruzan ampliamente con los anticuerpos.

En ausencia de fármaco en una solución de muestra, las partículas se entrecruzan ampliamente con los anticuerpos.



La presencia de un fármaco en una solución de muestra se puede detectar mediante la disminución de la turbidez debido al menor número de partículas entrecruzadas.

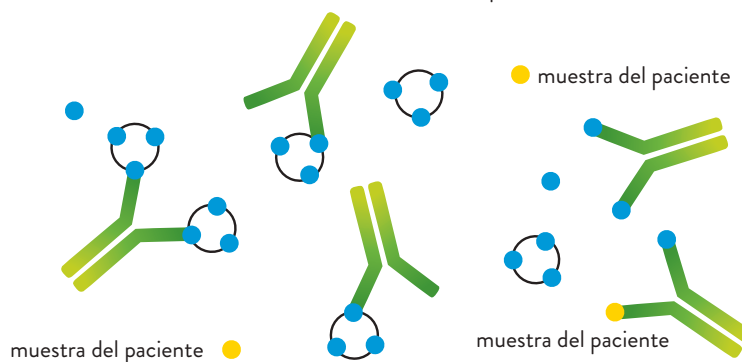
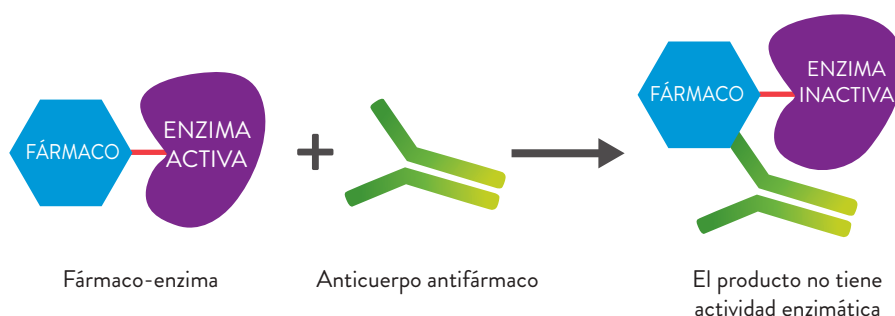


Figura 3-6: PETIA (Inmunoensayo de inhibición turbidimétrico potenciado por partículas).

TÉCNICA DE INMUNOENSAYO POR MULTIPLICACIÓN ENZIMÁTICA (EMIT)

En este formato, un analito de interés en el suero compite con una versión modificada de ese mismo compuesto por los anticuerpos frente al analito. La versión modificada está ligada a una enzima. La enzima se activa a menos que el analito se una a los anticuerpos. Por ejemplo, la teofilina unida a la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa genera un producto denominado nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) que puede medirse espectrofotométricamente. Cuando el complejo teofilina-enzima se une a anticuerpos anti-teofilina, no tiene lugar ninguna reacción enzimática por lo que no se produce NADPH. Si el fármaco teofilina se encuentra en el suero, puede unirse a los anticuerpos anti-teofilina y desplazar al complejo enzima-teofilina, permitiendo que la enzima, cuyo centro activo ya no está bloqueado por el anticuerpo, produzca NADPH que se mide ópticamente en la región del UV a 340 nm. Cuanto más teofilina haya en la muestra de suero, mayor será la cantidad de complejo enzima-teofilina libre y se producirá más NADPH.

La adición de un anticuerpo anti-fármaco inactiva a las enzimas unidas al fármaco causando la ausencia de actividad enzimática.



Cuando se incluye una muestra que contiene un fármaco, el fármaco compite con el complejo fármaco-enzima por los anticuerpos, y no se inactivan todas las moléculas de enzima unidas al fármaco. Cuanto más fármaco hay en la muestra, mayor es la actividad enzimática.

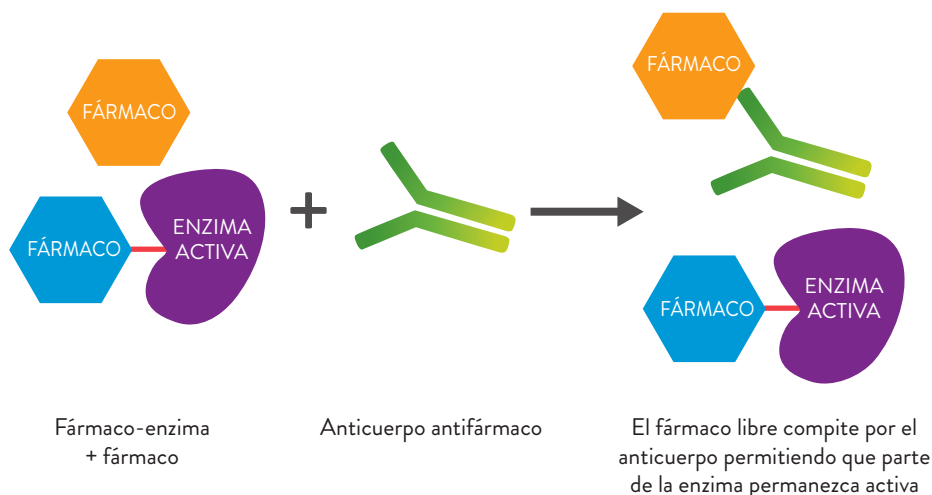


Figura 3-7: EMIT (técnica de inmunoensayo por multiplicación enzimática).

ELECTRODOS SELECTIVOS DE IONES

Los electrodos selectivos de iones (ESI) especialmente diseñados permiten la medición potenciométrica de un único tipo de iones sin interferencias de otros iones. Entre los iones que se pueden medir de esta forma se incluyen sodio (Na^+), potasio (K^+), cloruro (Cl^-), litio (Li^+), calcio (Ca^{++}) y magnesio (Mg^{++}). Aunque los electrodos habituales, como los de las baterías o las células electroquímicas, pueden reaccionar con muchos tipos diferentes de iones, los ESI utilizan membranas con permeabilidad muy selectiva o sensibles al tamaño y a la carga de los iones del analito. Las membranas pueden tener poros que limiten el tamaño de los iones que pueden atravesar dicha membrana. Pueden impregnarse con productos químicos, denominado ionóforos, que permiten que solo los iones seleccionados sean detectados por el electrodo. Por ejemplo, una membrana de polímero que incorpora un ionóforo denominado valinomicina es altamente selectiva para el potasio con poca o nula respuesta a concentraciones fisiológicas de otros iones, como sodio, calcio o magnesio. Un electrodo selectivo de iones con este diseño es ideal para la medición de iones de potasio en presencia de concentraciones fisiológicas de iones de sodio con ningún sesgo provocado por el mayor número de iones de sodio.

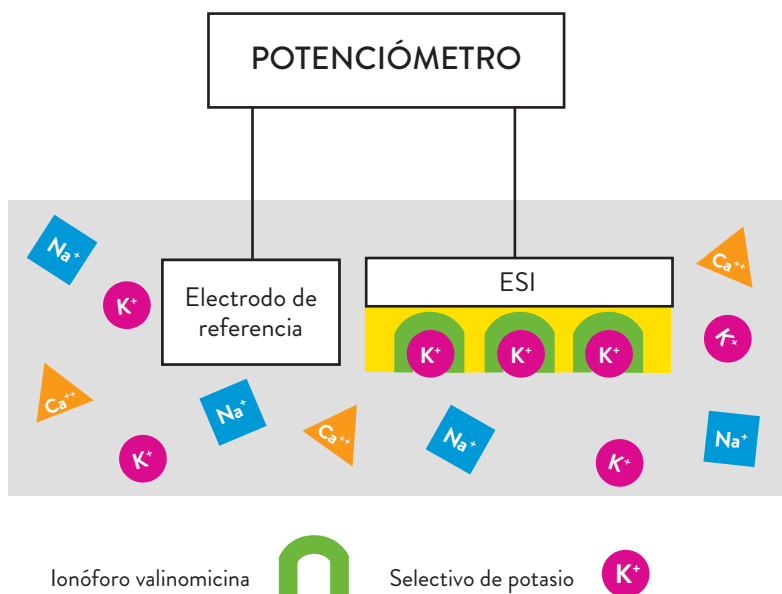


Figura 3-8: Electrodo selectivo de iones.

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 3

1. Cuando una muestra de suero tiene color intrínseco que absorbe en la misma longitud de onda que se utiliza para detectar el producto de reacción, ¿qué técnica podría ayudar a distinguir el color producido por el analito del color intrínseco de la muestra?

☐ A Puesta a cero

☐ B Inmunoturbidimetría

☐ C Electrodo selectivo de iones

☐ D PETINIA
2. ¿Cuál de los siguientes análisis se realizaría mejor mediante una reacción de velocidad fotométrica?

☐ A Medición de la actividad lipasa

☐ B Determinación de albúmina con el colorante verde de bromocresol

☐ C Determinación de potasio en presencia de exceso de sodio

☐ D Ninguno de estos se podría realizar mediante una reacción de velocidad
3. El pretratamiento está diseñado para hacer ¿cuál de las siguientes cosas?

☐ A Asegurarse de que la concentración de analito está en el intervalo detectable

☐ B Eliminar sustancias que podrían medirse erróneamente como analito

☐ C Ajustar la longitud de onda de la luz utilizada para el análisis

☐ D Introducir un fluoróforo
4. ¿Cuál de las siguientes opciones no sería una metodología típica para una prueba de bioquímica clínica?

☐ A Inmunoturbidimetría

☐ B Microscopía

☐ C EMIT

☐ D ESI

SECCIÓN 4

EXACTITUD

DESCRIPCIÓN GENERAL

En esta sección se revisan los procedimientos utilizados para establecer la exactitud de los resultados del análisis y se presentan algunos de los conceptos estadísticos que describen la proximidad de una medida al valor real.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez finalizada esta sección, será capaz de:

- Distinguir entre precisión y exactitud
- Describir cómo se asignan los valores del calibrador
- Identificar las funciones de los programas de evaluación de competencia (PT)/garantía de calidad externa (EQA) y control de calidad para garantizar la exactitud de los resultados del análisis

CONCEPTOS CLAVE

1. Las pruebas analíticas deben cumplir los estándares de precisión y exactitud.
2. La exactitud, o proximidad a un valor real, depende de un proceso de calibración válido.
3. La asignación del valor del calibrador está vinculada a un material de referencia certificado, a un método de referencia reconocido o a un proceso de consenso que proporciona «trazabilidad».
4. Los laboratorios utilizan pruebas de control de calidad y de competencia para controlar la precisión y la exactitud de los métodos analíticos.

En esta sección se aborda el concepto de exactitud y se describen los procedimientos que los fabricantes y laboratorios clínicos usan para asegurarse de que un resultado notificado para una prueba es un valor que refleja realmente la cantidad de analito presente en la muestra.

El lector debe consultar el apéndice B: referencias para obtener información más detallada sobre estos temas, especialmente *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7ª edición, 2015, y la página web de Lab Tests Online, www.labtestsonline.org, así como las páginas web del programa de estandarización www.cdc.gov/labstandards/crmln.html, www.ngsp.org, y www.ifcchbale.net.

PRECISIÓN Y EXACTITUD

Si el valor real de un analito está representado por el centro de una diana, entonces, la exactitud es el equivalente a impactar en el centro cada vez que se realiza una medición. Inexactitud es lo contrario y conlleva no dar en el blanco u obtener una medida sesgada.

La exactitud de los métodos analíticos puede describirse utilizando los conceptos de precisión y sesgo. La precisión es la reproducibilidad de una medición. La imprecisión es lo contrario, lo que significa un aumento de la variabilidad de la medición. El sesgo es la desviación con respecto al valor real (también conocido como el valor objetivo). En la **figura 4-1** se muestra la relación entre la precisión y la exactitud.

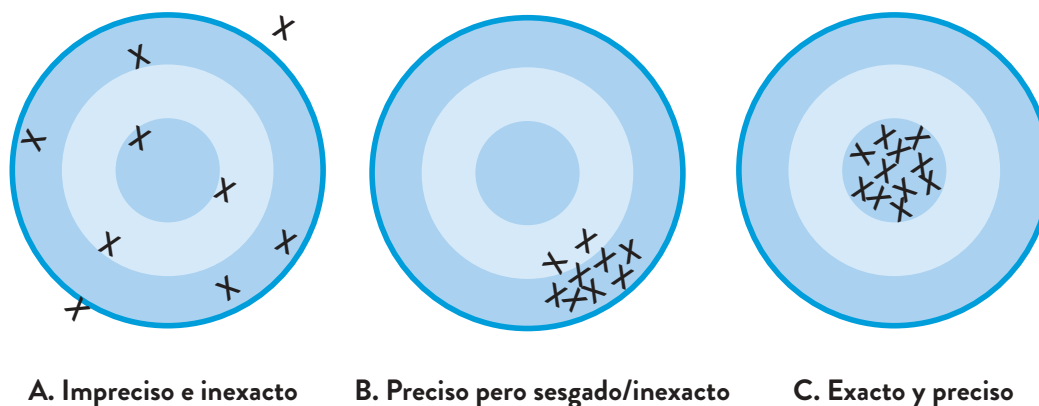


Figura 4-1: Precisión y exactitud.

Si una muestra se divide en varias alícuotas (término de laboratorio que se utiliza cuando se divide una muestra en porciones más pequeñas) y en cada alícuota se analiza la cantidad de analito, los resultados deberían ser los mismos para todas las alícuotas. Esto es raramente lo que sucede debido a la variabilidad inherente de cualquier método analítico. Cuanto más cerca están los valores entre sí, más preciso (reproducible) es el método. El panel A representa la imprecisión con valores que están muy dispersos. En los paneles B y C, los métodos son igualmente precisos (reproducibles) pero los resultados del panel B están más alejados del valor real (sesgados) mientras que los resultados del panel C están cerca del valor real (exactos) y son precisos (reproducibles).

PRECISIÓN

La precisión normalmente es una función del método analítico que se está utilizando. La precisión refleja la reproducibilidad innata de la señal generada por la solución de ensayo y la estabilidad del analizador utilizado para medir dicha señal.

La desviación estándar (DE) es una medida de la precisión. Refleja la dispersión de los valores con respecto al valor medio (promedio).

El coeficiente de variación (%CV) es la desviación estándar expresada como porcentaje de la media.

$$CV = (DE/Media) \times 100$$

Esta se describe de forma cuantitativa mediante la desviación estándar (DE). La desviación estándar se calcula utilizando el valor medio (promedio) de todos los valores del ensayo y las desviaciones con respecto a la media de cada medición. La desviación estándar refleja la dispersión de los valores y a menudo está representada por las letras DE o el símbolo σ . Un análisis con una media de 10 y una DE de 1 es más preciso que otro análisis con una media de 10 y una DE de 4. La media y la DE se puede expresar como 10 ± 1 (en la que 10 es la media y 1 es la desviación estándar). La precisión también se expresa como porcentaje de la media mediante la fórmula siguiente: $100 \times (DE/media)$. En el ejemplo, la desviación estándar es el 10 % de la media. Cuando la precisión se expresa como porcentaje de la media, el valor se denomina coeficiente de variación (%CV).

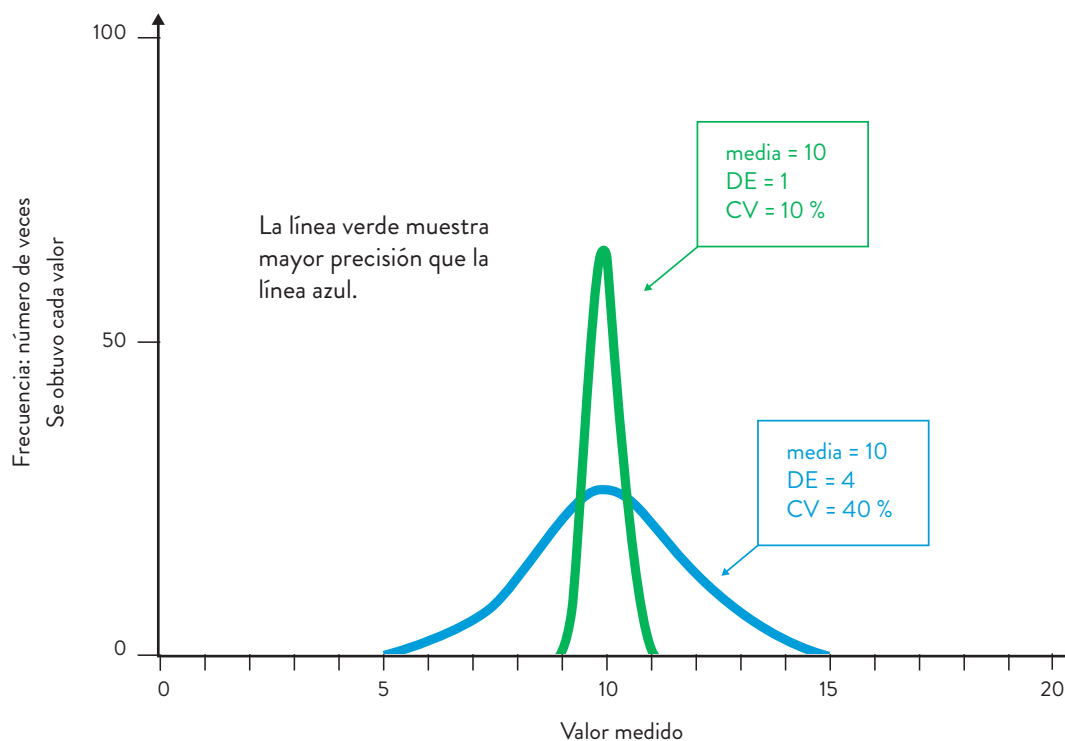


Figura 4-2: Representación gráfica de la precisión de una medición repetida.

SESGO

El sesgo normalmente es una función del proceso de calibración. La calibración es el paso que relaciona la magnitud de una señal óptica, electroquímica o analítica de cualquier otro tipo para una cantidad específica del analito. La exactitud del proceso de calibración depende de los valores asignados a los calibradores.

El sesgo generalmente se describe como el porcentaje que refleja la diferencia entre el valor medido y el valor real. Por ejemplo, si el valor objetivo es 50 y el valor medido es 45, el sesgo es de 5 partes entre 50 o del 10 % ($[5/50 \times 100]$).

Valor objetivo = 50

Valor medido = 45

Sesgo = $50 - 45 = 5$

o $\frac{5}{50} \times 100 = 10 \%$

Figura 4-3: Sesgo = desviación del valor objetivo.

ASIGNACIÓN DE VALORES A LOS CALIBRADORES

Puesto que la obtención de la respuesta correcta, o el «valor real», depende de la correcta interpretación de la señal analítica, la validez de la curva de calibración es un componente crítico de la exactitud de la prueba. La asignación de valores a los calibradores se basa en un proceso que relaciona el valor con algún material patrón convencional o un método de referencia. Esto se denomina «trazabilidad». Dos enfoques típicos para la preparación del calibrador son (1) el uso de materiales y métodos de referencia primarios o (2) el uso de métodos y materiales consenso.

USO DE MATERIAS Y MÉTODOS DE REFERENCIA PRIMARIOS

Si un analito se puede aislar en una forma pura y bien definida, se elige el uso de materiales y métodos primarios generalmente como base para la calibración. La asignación de valores a los calibradores comienza con la identificación de la sustancia que servirá como «criterio de referencia» para un analito. Para una sustancia sencilla como el calcio, se elige una forma en particular como material de referencia primario, quizás carbonato de calcio o fosfato de calcio. A continuación, se determina la cantidad real de calcio en el material elegido. Esta determinación se realiza utilizando un método de referencia primario o definitivo, como la absorción atómica en el caso de calcio.

La preparación de los materiales de referencia primarios y la asignación de valores de referencia para estos son actividades especializadas. Los materiales de referencia normalmente son preparados por agencias gubernamentales u organizaciones profesionales, como:

- National Institutes of Standards and Technology (NIST)
- American National Standards Institute (ANSI)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anteriormente NCCLS)
- International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)
- Institute for Reference Materials and Methods (IRMM)
- National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)
- El Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) mantiene una base de datos de materiales y métodos de referencia y de laboratorios que mantienen los métodos de referencia; se puede acceder a la base de datos y hacer búsquedas en www.bipm.org/en/committee/jc/jctlm

Consulte el **apéndice B** para obtener los enlaces a estas organizaciones.

Los materiales de referencia primarios son demasiado costosos y a menudo no son adecuados para su utilización como calibradores en laboratorios clínicos. Pueden ser insolubles en matrices biológicas (muestras de líquidos corporales), o pueden estar en formas químicas que difieran de las que se encuentra en las muestras biológicas y, por lo tanto, no pueden ser detectadas mediante los métodos utilizados en los laboratorios clínicos.

Se utilizan en su lugar materiales de referencia secundarios, o materiales que son más adecuados para su análisis mediante métodos típicos del laboratorio clínico. Sus valores se asignan mediante comparación con el material de referencia primario empleando un método analítico que sea lo suficientemente sólido para medir y comparar el analito tanto en los materiales primarios como en los secundarios. El material de referencia primario sirve como calibrador para asignar un valor al material secundario. Los materiales de referencia secundarios se preparan en una matriz (solución) que se asemeja a las muestras reales del paciente (p. ej., suero, plasma, orina). Estos materiales son conmutables, es decir, proporcionan una respuesta analítica similar a la de una muestra real del paciente. La conmutabilidad puede confirmarse mediante el análisis de materiales de referencia y muestras de pacientes recién obtenidas utilizando dos o más métodos (de campo) rutinarios. Si el material de referencia es conmutable, los resultados de los métodos de campo recuperarán los valores objetivo asignados por un método de referencia y la respuesta analítica deberá ser coherente con la de las muestras de pacientes recién obtenidas.

Los calibradores de las pruebas del laboratorio clínico se preparan a menudo en una solución que se asemeja a una muestra de paciente (p. ej., sangre, suero). El valor de un analito en la solución del calibrador se establece mediante la comparación con un material de referencia secundario. Esta comparación y la asignación del valor del calibrador la realizan el fabricante de los reactivos y el de los equipos de ensayo.

El material de referencia primario sirve como calibrador para asignar un valor al material de referencia secundario, que a su vez se utiliza para asignar valores del calibrador para su uso en el laboratorio. Esta cadena ininterrumpida de conexiones se denomina «trazabilidad». Cada valor del calibrador es trazable hasta algún material patrón identificado. En la **figura 4-4** se muestra la cadena de trazabilidad para el colesterol según la estandarización del Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN), una red internacional de laboratorios que ofrece certificación a los fabricantes de equipos y reactivos para la medición del colesterol.

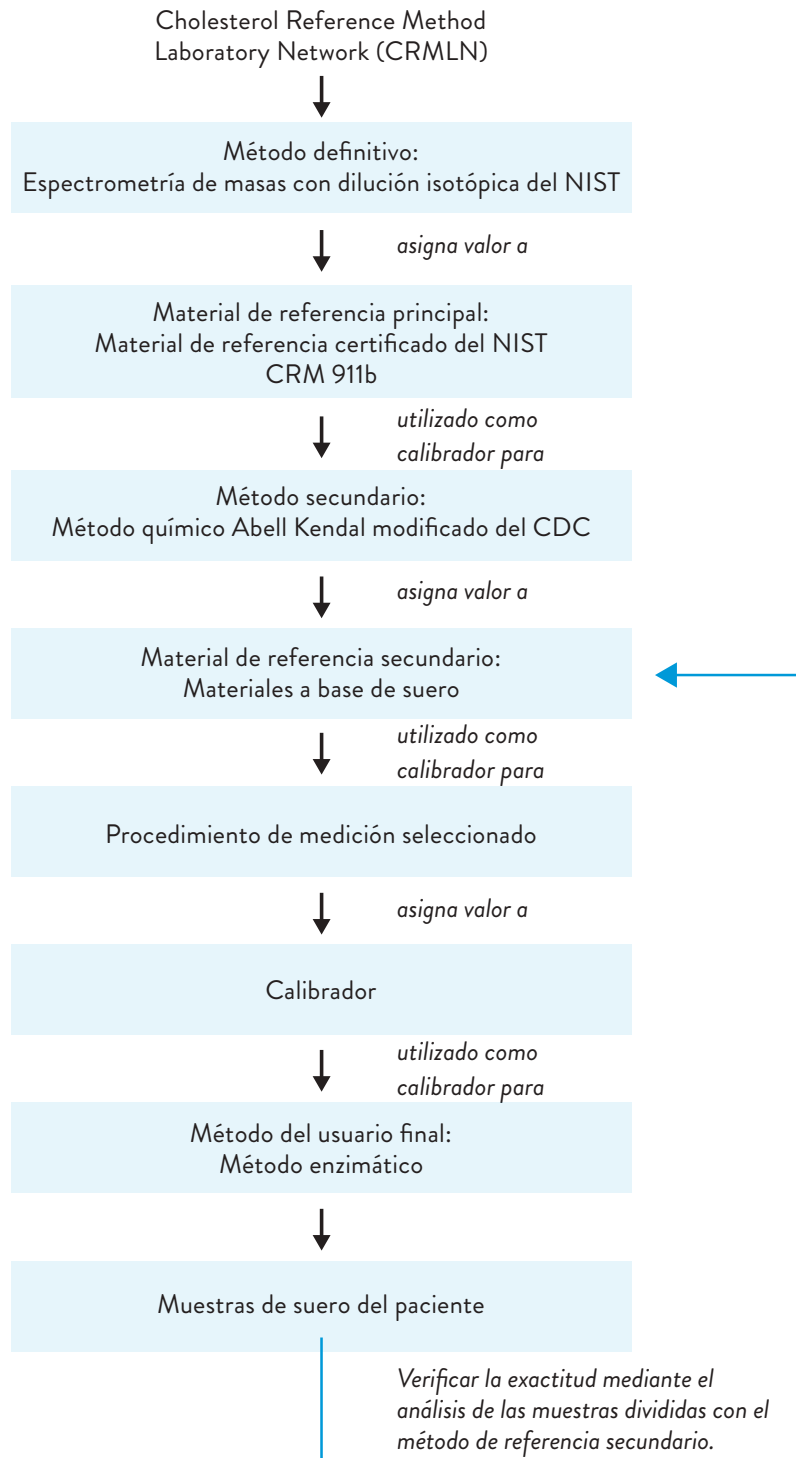


Figura 4-4: Trazabilidad de un material de referencia primario.

USO DE VALORES CONSENSO

Para muchos analitos, es imposible la preparación de un material de referencia puro que pueda servir como patrón primario. Algunos analitos, como las proteínas, a menudo tienen muchas formas diferentes que pueden estar presentes en distintas cantidades en pacientes diferentes. Por lo tanto, es difícil identificar una forma de la proteína como material de referencia ideal. Otros analitos, como la bilirrubina, son inherentemente inestables y se degradan cuando se exponen a la luz o al aire, o cuando se separan de otras moléculas estabilizadoras en solución. Las enzimas suelen perder su actividad enzimática si están aisladas en su forma pura. Para estos tipos de analitos no puede prepararse un material de referencia primario adecuado. En su lugar, los valores de estos analitos son trazables al valor consenso basado en un enfoque que haya sido establecido mediante acuerdo entre los profesionales de laboratorio.

La hemoglobina (HbA1c), la prueba más importante para el control de la diabetes a largo plazo, es un ejemplo de prueba que se estandariza mediante un proceso de consenso. Cuando se expone la hemoglobina a la glucosa, esta puede experimentar una modificación en la que una molécula de glucosa se une químicamente a la proteína. El producto se denomina glucohemoglobina (o hemoglobina glucosilada). Puesto que esta unión se puede producir en cualquiera de los varios sitios diferentes de la molécula de hemoglobina, el resultado es una mezcla heterogénea de hemoglobina no modificada y distintas moléculas de glucohemoglobina.

Los valores asignados a la prueba de HbA1c se basan en un método que se utilizó en un ensayo clínico extenso sobre el control y las complicaciones de la diabetes denominado Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). En este ensayo se identificaron los valores objetivos de HbA1c para conseguir un control óptimo de la diabetes. Puesto que la interpretación clínica del resultado de la prueba se basa en los criterios de valoración de dicho ensayo clínico, la utilidad clínica del resultado de una prueba de un paciente está ligada a si coincide con los resultados del método utilizado en dicho ensayo clínico. Ese método, una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con resina Bionix, ha sido adoptado como método de consenso por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

En la **figura 4-5** se muestra cómo los resultados de los métodos utilizados por los laboratorios clínicos son trazables a los valores obtenidos mediante el método de consenso del laboratorio del NGSP. El método de consenso se utiliza para calibrar los métodos secundarios en laboratorios certificados especiales. Los fabricantes, así como los laboratorios clínicos, pueden comparar los resultados de sus métodos con los resultados de un laboratorio secundario para confirmar la exactitud. Los fabricantes utilizan estos resultados para asignar valores adecuados a los calibradores de manera que las muestras de los pacientes aportarán resultados comparables a los del método de consenso. Todas las comparaciones se realizan en muestras de sangre obtenidas de donantes diabéticos y no diabéticos.

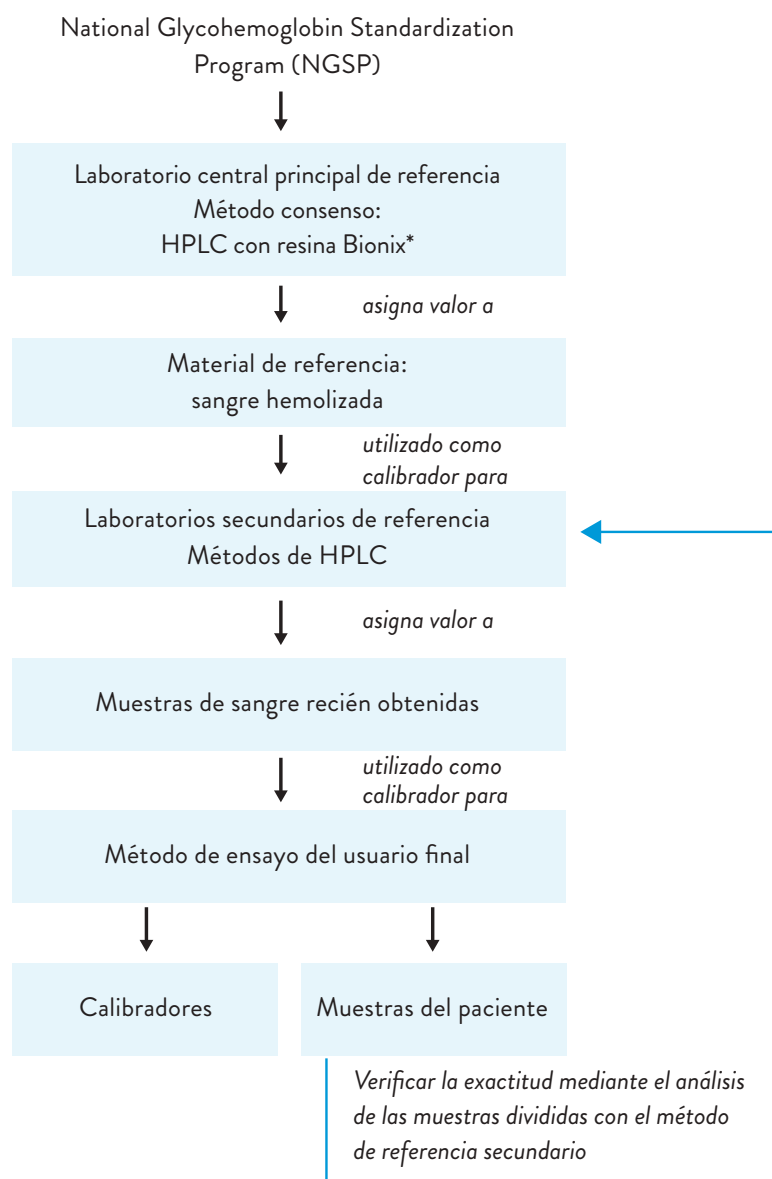


Figura 4-5: Valores consenso.

*HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en resina Bionix fue el método utilizado en el ensayo clínico sobre el control y complicaciones de la diabetes (DCCT) en el que se identificaron los niveles objetivo de HbA1c para un buen control de la diabetes. Este sistema de estandarización proporciona trazabilidad al esquema de interpretación recomendado para el tratamiento de la diabetes en función de este ensayo de investigación.

Nota: La International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) ha adoptado un sistema de medición de referencia alternativo para la estandarización de la HbA1c. En este enfoque, se aíslan dos formas purificadas de hemoglobina que se utilizan para la calibración. Una no está modificada y no contiene moléculas de glucosa. La otra lleva una única molécula de glucosa unida al aminoácido valina en el extremo amino terminal de una de las cadenas beta de la hemoglobina. Se prepara una serie de soluciones patrón mezclando diferentes proporciones de estas dos formas de hemoglobina. Los resultados se expresan como relación entre la forma modificada y la forma no modificada. Además, la IFCC ha desarrollado dos métodos de referencia equivalentes: cromatografía líquida/electroforesis capilar y cromatografía líquida con espectrometría de masas. Los resultados de los métodos de la IFCC y el NGSP pueden interconvertirse utilizando una ecuación maestra validada. El NGSP y la IFCC colaboran entre sí para garantizar la estandarización continua de los métodos de detección de HbA1c, la interconversión de los resultados entre % de HbA1c y mmol/mol de HbA1c y el rendimiento clínicamente aceptable de los métodos analíticos comerciales.

EFECTOS DE MATRIZ

Muchos métodos del laboratorio clínico se ven afectados por la matriz de la muestra: término utilizado para designar el medio fisiológico o artificial que contiene el analito. En ocasiones, dos métodos diferentes que dan el mismo resultado para una muestra de un paciente pueden proporcionar resultados diferentes cuando se analizan muestras sintéticas como líquidos calibradores, muestras para la evaluación de la competencia (PT) y muestras para el control de calidad (QC). Lo ideal es que estas muestras sintéticas mimeticen a la muestra del paciente, pero muchas veces esto no ocurre porque la matriz se ha sometido a un tipo de proceso de fabricación y no se asemeja a una muestra recién obtenida de un paciente humano. El proceso de fabricación estabiliza y alarga la vida útil de los analitos durante su envío y almacenamiento, pero este proceso cambia la matriz de la muestra humana original.

Las soluciones de calibrador, PT y QC difieren de las muestras de pacientes en que se suplementan con muchas sustancias diferentes para obtener una amplia gama de concentraciones de analito. Además, estas muestras a menudo se congelan o liofilizan (secado mediante congelación para eliminar todo el líquido) para minimizar la descomposición de los analitos durante el almacenamiento. El proceso de congelación o liofilización seguido de descongelación o reconstitución con líquido puede también cambiar algunas propiedades de la solución. Cuando la adición de sustancias adicionales, o la congelación o liofilización modifica las propiedades de la solución de forma que desvía el resultado medido, se dice que el sesgo es debido a un «efecto de matriz».

Cuando la matriz de la muestra (término utilizado para el medio fisiológico o artificial que contiene el analito) contribuye a un sesgo del valor medido, se dice que dicho sesgo es resultado de un «efecto de matriz».

Se asignan valores del calibrador para un método e instrumento específicos. Si los calibradores se utilizan con un método diferente, los efectos de matriz pueden dar lugar a una calibración inexacta. En los programas de PT, puede que sea necesario evaluar métodos diferentes usando valores objetivo específicos del método que reflejen diversas influencias de la matriz del material de PT. Los resultados se separan en grupos afines de participantes que utilizan el mismo método, el mismo reactivo o el mismo analizador.

GARANTÍA DE EXACTITUD

Los análisis clínicos deben cumplir numerosos criterios científicos y normativos antes de ser aceptables para la toma de decisiones médicas. La responsabilidad de cumplir estos criterios la comparten el fabricante y el laboratorio clínico.

Un objetivo de exactitud deseable es que el sesgo y la imprecisión combinados no deben superar la variación biológica típica intrasujeto (fluctuaciones biológicas naturales del analito en un mismo individuo con el tiempo). Esto garantiza que cualquier cambio mayor que la variabilidad biológica típica en los resultados de la prueba de un paciente refleja los cambios reales en la afección del paciente más que la variabilidad del laboratorio.

La variación biológica se tiene en cuenta cuando se configura el «presupuesto de errores» o el error máximo permitido (EMP) de una prueba de laboratorio. El EMP es la cantidad que el resultado de una prueba puede desviarse del «valor real» y seguir siendo aceptable.

El EMP tiene dos componentes, el sesgo respecto al valor real y la imprecisión de la prueba.

$$\text{EMP} = \text{sesgo} + (2 \times \text{CV})$$

Para el colesterol, la variabilidad biológica intrasujeto* predice que el 95 % de los valores de la prueba de un individuo caerían dentro del intervalo de $\pm 10,8$ % del valor real. El presupuesto de errores total para la prueba de colesterol debe, por tanto, ser menor del 10,8 %. El National Cholesterol Education Program (NCEP) requiere que el presupuesto de errores para la certificación del colesterol sea inferior al 9 %. Por tanto, para la certificación del NCEP un método con un CV del 3 % podría tener un sesgo de hasta el 3 % sin sobrepasar el presupuesto de errores.

$$\text{EMP} = 3 \% + (2 \times 3\%) = 9 \%$$

RESPONSABILIDADES DEL FABRICANTE

Antes de que los métodos analíticos se introduzcan en el laboratorio clínico, el fabricante debe garantizar que los criterios de rendimiento de la prueba están dentro de los objetivos de EMP aceptables. El método debe estar optimizado para que proporcione la reproducibilidad y el sesgo adecuados, y el proceso de calibración debe incluir la trazabilidad para garantizar que se asigna un valor exacto al resultado de la prueba.

En EE. UU. las enmiendas sobre mejoras de los laboratorios clínicos (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) establecen los rangos objetivo para el error máximo permitido de muchas pruebas de bioquímica clínica frecuentes. En Alemania, las directrices para la garantía de calidad de los exámenes de los laboratorios de análisis clínicos de la Asociación Médica Alemana (RiliBÄK) definen los límites aceptables. Otras organizaciones profesionales o autoridades reguladoras también pueden establecer los objetivos de rendimiento para muchos analitos. Los fabricantes deben garantizar que los métodos son capaces de cumplir estos objetivos.

*Puede encontrar más información sobre la variabilidad biológica y los valores objetivo para los rangos de exactitud en www.westgard.com/guest17.htm.

EJEMPLOS DE OBJETIVOS DE EMP PARA ALGUNOS ANALITOS SELECCIONADOS

ANALITO	RANGO ACEPTABLE CLIA*	RANGO ACEPTABLE RiLiBÄK**
Albumin	±10 %	±12,5%
Chloride	±5 %	±4,5 %
Cholesterol	±10 %	±8,5 %
Glucose	±10 % o 6 mg/dl (lo que sea mayor)	±11 %
Total protein	±10 %	±6 %
Triglycerides	±25 %	±9 %
Alcohol, blood	±25 %	±15 %
Theophylline	±25 %	±13 %

*EE. UU. Código de Reglamentos Federales (42 CFR 493.931)

**Directrices RiLiBÄK alemanas

RESPONSABILIDADES DE LOS LABORATORIOS CLÍNICOS

Los laboratorios clínicos deben demostrar que pueden realizar una prueba y obtener resultados aceptables usando el método en las actividades diarias. Se utilizan dos sistemas para garantizar que los laboratorios clínicos funcionan de manera aceptable. Estos son «pruebas de control de calidad» y «evaluación de la competencia»

PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD (QC)

En las pruebas de QC de la misma muestra, una muestra de control, se analiza muchas veces (generalmente a diario) durante un periodo de tiempo prolongado (de semanas a meses) para asegurarse de que la prueba ofrece resultados reproducibles. Los resultados del QC se representan en los denominados gráficos de Levey-Jennings. Estos gráficos muestran los resultados del análisis de la muestra de QC en comparación con el valor esperado y el rango de valores aceptable. El laboratorio determina para cada muestra de QC el valor objetivo y el rango de valores.

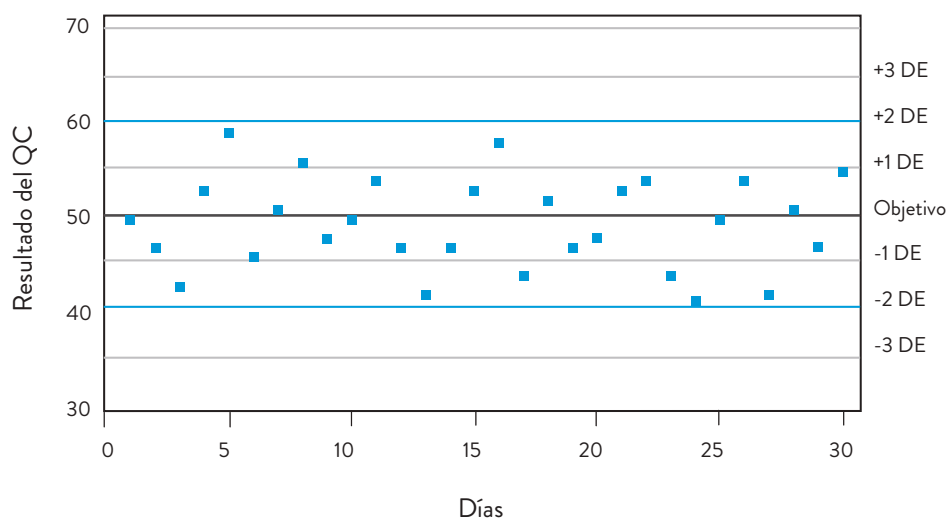


Figura 4-6: Gráfico de Levey-Jennings que muestra una reproducibilidad aceptable durante más de un mes.

Normalmente, se supervisan dos muestras de QC para cada prueba. Una muestra de QC se denomina «normal» y tiene un valor objetivo que está dentro del intervalo de referencia previsto para la prueba. La segunda muestra de QC se denomina «anómala» y tiene un valor objetivo que se encuentra fuera del intervalo de referencia en una dirección que es clínicamente significativa. Cuando corresponda, la muestra de QC anómala tendrá una concentración que es importante para la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, se espera que la glucosa en ayunas en un paciente no diabético esté entre 70 y 100 mg/dl (3,9 y 5,6 mmol/l) y el diagnóstico de diabetes se realiza cuando la glucosa en ayunas está por encima de 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Las dos muestras de QC podrían elegirse con niveles de 85 mg/dl (4,7 mmol/l) para la muestra de QC «normal» y 145 mg/dl (8,0 mmol/l) para la muestra de QC «anómala». Si el laboratorio trata con pacientes que presentan niveles bajos de glucosa (hipoglucemia), también puede incluirse una tercera muestra de QC con un valor bajo como de 36 mg/dl (2,0 mmol/l).

El objetivo de la muestra de QC es controlar la fiabilidad de la prueba. Cuando los resultados diarios del QC están dentro del rango de valores aceptables y se dispersan de forma simétrica alrededor del valor objetivo, se dice que el método está «dentro de los valores de control». Cuando los resultados están fuera del intervalo objetivo o muestran una desviación del valor objetivo con el tiempo, los resultados de QC son indicativos de un problema. Existen una serie de normas que se utilizan para evaluar los patrones de QC y determinar cuándo tomar medidas. Normalmente se toman medidas si el número de resultados que están fuera del rango 2 DE supera las expectativas o cuando una serie de resultados consecutivos durante varios días se encuentran en un lado del valor objetivo o se desvían del valor objetivo.

Cuando los resultados de QC reflejan un problema, es necesario realizar una investigación sistemática sobre el origen del problema. El problema puede estar en la integridad de la propia muestra de QC, la estabilidad de los reactivos para el método analítico, la curva de calibración o un problema en un componente del aparato, como la fuente de luz, el sistema de muestreo, el sistema de mezclado o el control de temperatura. El problema también podría residir en el operador y ser debido a un error en el procedimiento o en la técnica del personal. Antes de que se pueda analizar la muestra de un paciente y se puedan notificar los resultados, es necesario identificar y corregir el origen del problema, y volver a situar el sistema analítico «dentro de los valores de control».

Tomar medidas tan pronto como el sistema de QC indica un posible problema garantiza que el laboratorio no notifique resultados imprecisos de las pruebas realizadas en las muestras de pacientes.

EVALUACIÓN DE LA COMPETENCIA (PT)

En la evaluación de la competencia, también conocida como garantía de calidad externa (EQA), una organización externa (organización profesional o agencia gubernamental) envía grupos de muestras desconocidas (denominadas muestras o retos de PT) al laboratorio para su análisis. Estas muestras deben ser tratadas y analizadas como si fueran muestras de pacientes y los resultados deben enviarse al proveedor de PT para su revisión.

El proveedor de PT normalmente envía de dos a cinco muestras desconocidas para cada analito, mandando grupos de muestras para todos los analitos varias veces al año.

El proveedor de PT evalúa los resultados de muchos laboratorios diferentes y clasifican el rendimiento en función de la proximidad de los resultados de cada laboratorio a los valores objetivo de cada analito. Los resultados aceptables deben estar dentro de los rangos establecidos para la exactitud de la prueba. En EE. UU., muchos de los rangos de exactitud se definen en las CLIA. Si no hay un rango de exactitud establecido para un analito, el resultado de la prueba se compara con los resultados de otros laboratorios en los que se analizan las mismas muestras. Se establece un rango estadístico para todos los laboratorios que notifican resultados para ese analito o, en ocasiones, para subgrupos de laboratorios que utilizan el mismo método (denominados grupos afines). Una técnica alternativa, y más exigente, a la PT es la «clasificación en función de la exactitud». Se asignan valores objetivo a las muestras de PT usando materiales o métodos de referencia y los laboratorios deben recuperar los valores objetivo hasta dentro de unos límites de aceptación predeterminados para superar el reto de la encuesta de PT. En este enfoque, los límites de aceptación son los mismos para todos los laboratorios y métodos, en contraposición a la clasificación por grupos afines.

Si un laboratorio no lo realiza de forma satisfactoria, dicho laboratorio no podrá realizar análisis de muestras de pacientes para los analitos en los que se ha fallado hasta que pueda identificar y corregir el problema y analizar con éxito un nuevo conjunto de muestras de PT proporcionadas por el proveedor.

Solo cuando un laboratorio cumple los criterios de rendimiento para la exactitud podrá notificar los resultados de los análisis de las muestras de pacientes.

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 4

1. ¿Cuál de los siguientes conjuntos de valores para la repetición de los análisis de una muestra de QC (valor objetivo de 50) refleja una mejor precisión?

☐ A 50, 51, 52	☐ B 50, 52, 56
☐ C 48, 50, 52	☐ D 44, 50, 53

2. ¿Cuál de los siguientes conjuntos de valores para la repetición de los análisis de una muestra (valor objetivo de 100) muestra el menor sesgo?

☐ A 100, 105, 110	☐ B 95, 100, 105
☐ C 90, 95, 100	☐ D 90, 100, 105

3. El método A y el método B para el colesterol proporcionan ambos un valor de 200 mg/dl para una muestra de suero; sin embargo, el mismo material de QC analizado mediante el método A proporciona un valor de 185 mg/dl y de 212 mg/dl con el método B. ¿Cuál podría ser la causa?

☐ A El método B está sesgado
☐ B El método A es impreciso
☐ C Ambos métodos muestran un efecto de matriz para el material de QC
☐ D Ninguna de las respuestas anteriores es correcta

4. ¿Qué significa la trazabilidad del método?

☐ A La calibración de un método es lineal
☐ B El método cumple el presupuesto de errores requerido
☐ C La exactitud del método está vinculada a un método y/o material certificado
☐ D El método no muestra efectos de matriz

5. ¿Cuál de los siguientes analitos tiene el mayor presupuesto de errores permitido en base a los rangos de exactitud de las CLIA?

☐ A Albumin	☐ B Triglycerides
☐ C Chloride	☐ D Cholesterol

SECCIÓN 5

FUENTES DE ERROR

DESCRIPCIÓN GENERAL

En esta sección se resumen los tipos de errores más frecuentes encontrados en el proceso de análisis del laboratorio clínico y se presentan algunas de las estrategias utilizadas para minimizar los errores en las pruebas analíticas.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez completada esta sección, serás capaz de:

- Identificar ejemplos de errores preanalíticos, analíticos y posanalíticos
- Describir las causas más frecuentes de error analítico
- Identificar estrategias para detectar interferencias y evitar la notificación de resultados erróneos

CONCEPTOS CLAVE

1. La preparación del paciente y una adecuada recogida y manipulación de las muestras son pasos preanalíticos importantes para garantizar la validez del resultado de un análisis.
2. Hemólisis, ictericia y lipidemia (HIL) son tres de las fuentes más frecuentes de sustancias de interferencia encontradas en muestras de suero y plasma sanguíneo.
 - Hemólisis hace referencia al color de la hemoglobina liberada tras la destrucción de los glóbulos rojos
 - Ictericia hace referencia al color de la bilirrubina
 - Lipidemia hace referencia a la turbidez debida a altas concentraciones de lípidos, normalmente de triglicéridos

Si no se reconocen, su presencia puede provocar sobrevaloración o infravaloración de la concentración de analito.
3. La instrumentación automatizada incluye numerosos algoritmos para detectar posibles fuentes de error y alertar al operador.

El lector debe consultar el apéndice B: referencias para obtener información más detallada sobre estos temas, especialmente *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7ª edición, 2015.

TRES DIVISIONES PARA LA FUENTE DE ERROR

Las fuentes de error suelen dividirse en tres categorías: preanalíticas, analíticas y posanalíticas. Los errores preanalíticos son aquellos que se producen durante la recogida, transporte o procesamiento de la muestra antes del paso de análisis. Los errores analíticos son aquellos que se producen durante el análisis. Los errores posanalíticos son aquellos que se producen una vez que el análisis ha tenido lugar.

PREANALÍTICOS	
Solicitudes de pruebas	Prueba solicitada incorrecta Solicitud de prueba mal interpretada
Paciente	Paciente preparado incorrectamente Paciente mal identificado
Recogida	Muestra recogida en un recipiente equivocado o con el aditivo en el tubo de recogida equivocado Muestra mal etiquetada Cantidad inadecuada de muestra recogida
Transporte	Transporte de la muestras en condiciones inapropiadas Retraso en el procesamiento y tiempo de transporte demasiado largo Tiempo de centrifugación inadecuado
ANALÍTICOS	
Análisis	Instrumento no calibrado correctamente Presencia de sustancias de interferencia no reconocidas Error de dilución Presencia de burbujas o partículas en la muestra
POSANALÍTICOS	
Notificación	Resultado notificado incorrectamente o con unidades de medida inadecuadas Resultado enviado a una ubicación incorrecta Retraso en la notificación o informe incompleto

ERRORES PREANALÍTICOS QUE PUEDEN AFECTAR A LA EXACTITUD DEL RESULTADO DE LA PRUEBA

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Muchas pruebas requieren una preparación especial del paciente como el ayuno o la eliminación de determinados alimentos, suplementos dietéticos o fármacos. Es importante que los pacientes sigan estas instrucciones para que el resultado de la prueba pueda compararse de manera significativa con el intervalo de referencia.

Por ejemplo, el intervalo de referencia para los triglicéridos se basa en una muestra recogida después de 8-12 horas de ayuno (sin consumir alimentos ni bebidas excepto agua). Si un paciente come o se toma un aperitivo poco antes de la extracción de la muestra de sangre, los niveles de triglicéridos pueden ser mayores que el intervalo de referencia, lo que sugerirá erróneamente que el paciente muestra dislipidemia (concentración anómala de una fracción lipídica).

RECOGIDA DE LA MUESTRA

Una recogida incorrecta de la muestra puede afectar al resultado de la prueba. Un tiempo de aplicación de torniquete prolongado puede dar lugar a cantidades no representativas de determinadas sustancias en la muestra. Estas son en su mayoría sustancias de alto peso molecular, como proteínas, lípidos y sustancias unidas a proteína, como el calcio. El uso del anticoagulante erróneo para la muestra de sangre, o el conservante erróneo en una muestra de orina, puede dar lugar a inexactitudes, debido a la imposibilidad de estabilizar el analito o por interferencia directa en el paso de análisis. A menudo, en los prospectos del ensayo se especifican los tipos de tubos de recogida de muestras aceptables (p. ej., vidrio o plástico, con o sin separador de gel, tubo con aditivo o conservante preferido, etc.). Una muestra del paciente recogida con un tipo de tubo diferente puede producir resultados inexactos.

Por ejemplo, si las muestras de orina de 24 horas para el análisis de calcio o magnesio no se acidifican adecuadamente mediante la adición de ácido clorhídrico u otros conservantes aceptables, pueden formarse sales insolubles de estos iones metálicos que precipitan en la solución. Puesto que el análisis solo mide los iones que quedan en la solución, el resultado subestimarán la cantidad real.

TRANSPORTE

Las concentraciones de analito pueden cambiar durante el tiempo transcurrido entre la recogida de la muestra y la entrega al laboratorio para su análisis. Algunas muestras pueden estabilizarse mediante refrigeración, otras pueden requerir su congelación o necesitar protección frente a la luz, e incluso otras podrían requerir que se analicen dentro de plazos de tiempo limitados. Si se manipula incorrectamente, la concentración de analito puede cambiar y la muestra analizada no reflejará con exactitud el estado del paciente.

Puede formarse amoníaco debido a la degradación de las proteínas, especialmente en las células sanguíneas. Si una muestra de sangre no se coloca inmediatamente en hielo, la formación continuada de amoníaco durante el transporte puede causar resultados erróneamente elevados que sugieran una enfermedad hepática inexistente. Por otro lado, las células sanguíneas consumen glucosa cuando una muestra de sangre completa se almacena a temperatura ambiente. Pueden desaparecer cantidades significativas de glucosa en cuestión de 30-60 minutos, lo que supone un riesgo de no detectar niveles altos de glucosa o de identificar erróneamente que alguien tiene niveles bajos.

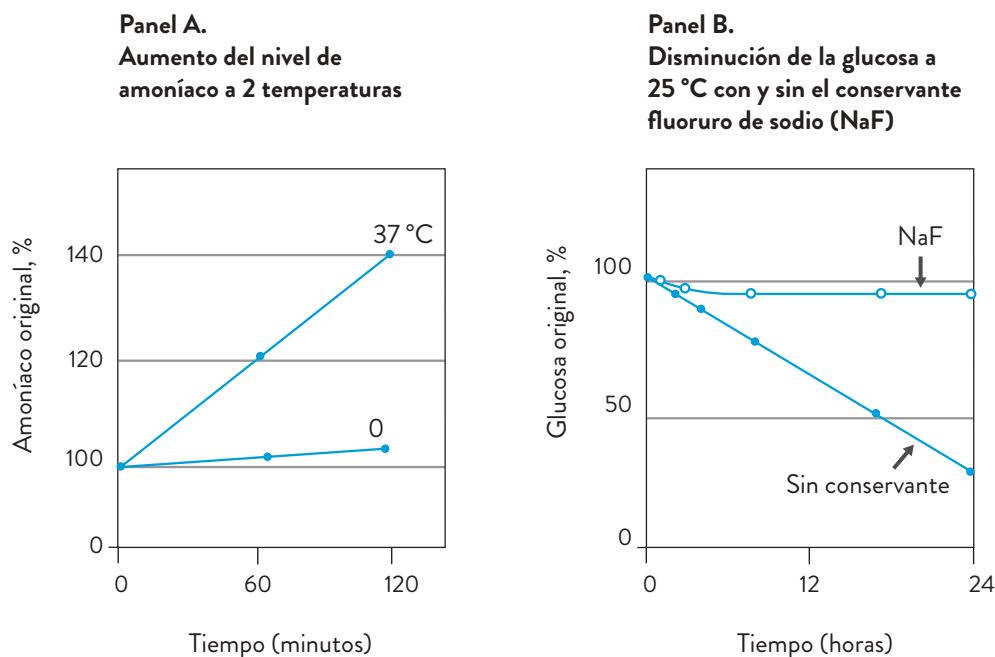


Figura 5-1: Recogida de muestras: cambios en la concentración del analito.

ERRORES ANALÍTICOS QUE PUEDEN AFECTAR A LA EXACTITUD DEL RESULTADO DE UNA PRUEBA

EL MÉTODO ESTÁ «FUERA DEL CONTROL»

Los métodos deben estar calibrados con exactitud y su rendimiento verificado mediante un programa de control de calidad (véase la sección 4). En ocasiones, no se descubre que un ensayo está fuera del control hasta después de que se hayan analizado las muestras del paciente. Si el método no cumple los estándares de rendimiento («fuera del control»), los resultados del análisis de las muestras del paciente serán erróneos. En este caso, debe identificarse y corregirse la causa del problema y, a continuación, se repetirá el análisis de las muestras del paciente.

SUSTANCIAS DE INTERFERENCIA

Las muestras pueden contener sustancias que interfieran con el análisis absorbiendo directamente o difractando la luz, o reaccionando con los reactivos evitando así que estos reaccionen con el analito previsto. Parte de la evaluación de la exactitud del método analítico incluye la evaluación del efecto de las posibles sustancias de interferencia.

HIL

Las tres sustancias de interferencia más frecuentes en una muestra de suero o plasma son:

- Hemoglobina que se escapa de los glóbulos rojos y produce un color rojizo
- Ictericia (o bilirrubina): un subproducto amarillo de la degradación y el metabolismo de la hemoglobina
- Lipidemia: nivel extremadamente alto de triglicéridos que hace que la muestra aparezca turbia

Las muestras que contienen estas sustancias se denominan hemolizadas, debido a la rotura de los glóbulos rojos, ictericia (otro término para una concentración elevada de bilirrubina) y lipídemicas, debido a la presencia de altas concentraciones de lípidos. Los índices que representan estas condiciones se abrevian con las letras H, I y L.

La inspección visual de las muestras de suero o plasma permiten identificar estas condiciones. El suero o plasma normal es un líquido transparente y claro de color pajizo. La hemólisis hace que la muestra presente color rojo; la ictericia un color de amarillo a marrón; y la lipidemia da lugar a un aspecto lechoso o turbio. Las escalas visuales cualitativas, que van de 1+ a 4+, indican el grado relativo de cada una de estas condiciones.

El color o la turbidez de la sustancia de interferencia pueden alterar las lecturas tomadas por un espectrofotómetro de forma que la señal de absorbancia no refleja la concentración real del analito. Esto puede dar lugar a un resultado de la prueba falsamente alto o falsamente bajo.

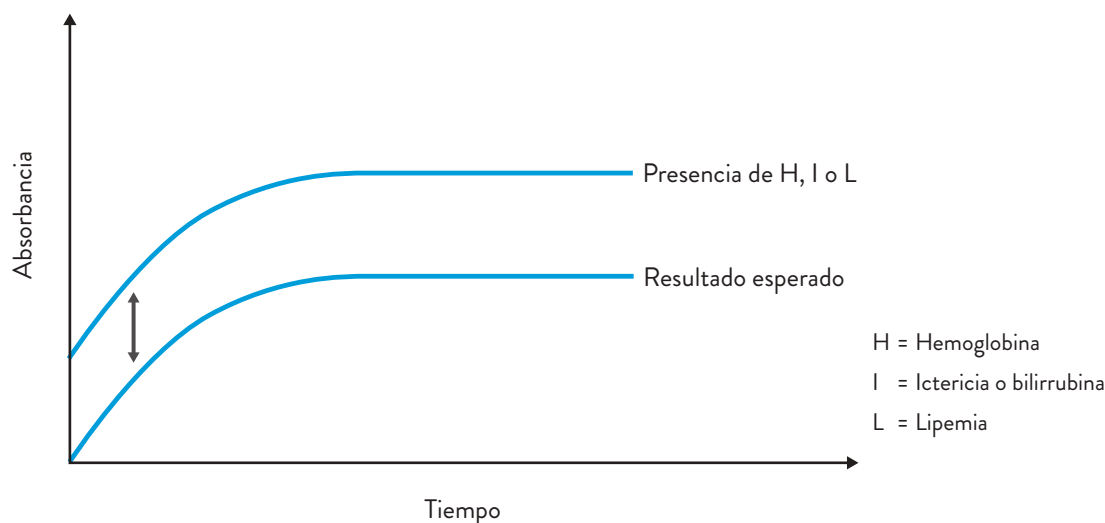


Figura 5-2: Efecto de la presencia de H, I o L.

La presencia de hemoglobina que se escapa de las células sanguíneas dañadas también puede ser una señal de la presencia de otros analitos que se han escapado de forma similar del interior de las células a la muestra de suero o plasma. Entre estos pueden incluirse potasio, hierro, magnesio y enzimas intracelulares, como la lactato deshidrogenasa (LD) o la aspartato aminotransferasa (AST).

Puesto que cada una de las sustancias de interferencia HIL absorbe la luz, la cantidad de estas sustancias de interferencia se puede calcular utilizando mediciones fotométricas de absorbancia a varias longitudes de onda diferentes. A continuación, se puede utilizar un algoritmo matemático para calcular la cantidad relativa de cada sustancia de interferencia y proporcionar una estimación semicuantitativa. Esta estimación se puede realizar durante el tiempo de lectura del fondo antes de que se añada ninguno de los reactivos activos, o como una prueba independiente.



Figura 5-3: Las absorbancias debidas a la hemoglobina, ictericia (bilirrubina) y lipidemia pueden medirse en regiones utilizadas para la interpretación espectral de analitos y, por tanto, su absorbancia se puede confundir con el colorante que se está midiendo. Al realizar mediciones de absorbancia en las siete longitudes de onda designadas, pueden estimarse las concentraciones de cada una de estas sustancias de interferencia.

El nivel de H, I o L presente puede relacionarse con la información sobre la susceptibilidad de un método analítico a las sustancias de interferencia que se recogen durante la evaluación de la exactitud del análisis. Por ejemplo, si se ha encontrado en la prueba de potasio que su nivel es elevado cuando H es >2+, pero no cuando L o I están elevadas, el laboratorio puede decidir no informar de los resultados del potasio si H es >2+, o puede optar por enviar el resultado con una declaración condicional que indica que es probable que el resultado está sobrestimado debido al alto índice de H.

ÍNDICES HIL

Algunos analizadores son capaces de proporcionar una estimación semicuantitativa de la concentración de HIL, en contraposición a la escala 1+ a 4+ cualitativa, mediante espectrofotometría diferencial. En el prospecto del ensayo pueden definirse las unidades del índice HIL y describirse cómo se ha hecho la aproximación de las concentraciones de HIL. La siguiente tabla es un ejemplo de cómo podría compararse la detección cualitativa y semicuantitativa del índice HIL. Téngase en cuenta que aunque puede notificarse el índice HIL con unidades cuantitativas (p. ej., mg/dl o g/l), estas son solo estimaciones aproximadas de la concentración. Un médico puede interpretar el resultado del análisis en vista de los posibles efectos de HIL o puede solicitar que se obtenga y analice una nueva muestra, sin sustancias de interferencia. Si aparecen dos o más de las sustancias de interferencia HIL, es probable que las estimaciones sean poco fiables y sea aconsejable solicitar la recogida de una nueva muestra.

ESCALA	ÍNDICE H mg/dL	ÍNDICE I mg/dL	ÍNDICE L mg/dL
Blanco	<30	<2	50
1+	$30 \leq H < 100$	$2 \leq I < 4$	$50 \leq L < 100$
2+	$100 \leq H < 200$	$4 \leq I < 10$	$100 \leq L < 150$
3+	$200 \leq H < 500$	$10 \leq I < 20$	$150 \leq L < 200$
4+	≥ 500	≥ 20	≥ 200

ANTICUERPOS HETERÓFILOS

En ocasiones los pacientes tendrán anticuerpos en su sangre que de forma inadvertida presenten reacción cruzada con los anticuerpos de un inmunoensayo. La presencia de estos anticuerpos (denominados anticuerpos heterófilos) puede provocar un resultado falsamente alto o falsamente bajo. Un ejemplo frecuente son los HAMA (anticuerpos humanos anti-ratón), que son anticuerpos antimurinos que se desarrollan espontáneamente en algunos pacientes si se han visto expuestos a antígenos de ratón. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos heterófilos si reciben inmunoterapias, una vacuna que contiene suero de otras especies, o incluso mediante exposición al entorno. En ocasiones, el único indicio de que dicho anticuerpo está presente es la inconsistencia entre los resultados y la afección del paciente. Si un profesional sanitario cuestiona el resultado, es posible repetir la prueba añadiendo un anticuerpo antiheterófilo o una sustancia bloqueante que se unirá a los anticuerpos heterófilos en la muestra antes del análisis. El anticuerpo antiheterófilo o sustancia bloqueante se une al anticuerpo heterófilo en la muestra del paciente y evita que interfiera en la prueba. Algunos inmunoensayos incluyen anticuerpos antiheterófilos o agentes bloqueantes en los reactivos de la prueba para reducir la posibilidad de interferencias de anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente.

LA CONCENTRACIÓN DEL ANALITO ES MAYOR QUE EL RANGO DE MEDICIÓN PARA LA PRUEBA

Cuando la concentración de analito es superior al rango de medición (también conocido como rango dinámico o rango de medición analítica, RMA) de la prueba, el laboratorio dispone de dos opciones. Una es informar del valor como mayor que el límite superior del método analítico. Este enfoque es aceptable cuando basta con saber que el resultado es elevado para el tratamiento médico. Sin embargo, en ocasiones es importante conocer el valor cuantitativo exacto. En estos casos, el enfoque habitual es diluir la muestra y volver a analizar una alícuota de la muestra diluida, corrigiendo matemáticamente el resultado medido por el factor de dilución.

Por ejemplo, si la muestra original se diluye tomando 1 ml de muestra y añadiendo 9 ml de un diluyente adecuado (término para la solución utilizada para realizar las diluciones), el resultado medido en la muestra diluida se multiplicará por 10 para proporcionar el valor de la muestra original.

A menudo no son aconsejables los pasos de dilución manual y repetición del análisis, ya que están sujetos a errores humanos como errores de medición, errores de cálculo y uso de un diluyente incorrecto. Algunos análisis son sensibles al diluyente, por lo que para pruebas específicas pueden ser necesarios el diluyente adecuado y agua, solución salina o incluso el calibrador a cero. La dilución manual y la repetición del análisis también pueden introducir deficiencias como el retraso en la notificación de los resultados y en otros análisis de la muestra. Los analizadores químicos automáticos suelen incluir la dilución automática para determinar las concentraciones de muestras fuera de rango sin intervención humana.

DILUCIÓN AUTOMÁTICA (AUTODILUCIÓN)

Cuando un aparato reconoce que un resultado está fuera de rango, este se puede programar para que prepare una dilución de la muestra fuera de rango y analice la muestra diluida. Si la muestra diluida ofrece un resultado que está dentro del intervalo, el aparato realiza un cálculo para corregir el resultado notificado con el factor de dilución. Aunque este proceso requiere tiempo adicional para la dilución y repetir el análisis, ofrece la ventaja de minimizar los errores, la resolución inmediata del problema y proporcionar un resultado cuantitativo para la muestra en cuestión de minutos. No es necesaria la intervención manual.

ALGORITMOS DE VELOCIDAD

Para algunas reacciones de velocidad de enzimas, cuya señal de absorbancia se controla durante el tiempo que dura la reacción, puede utilizarse un método alternativo. Pueden controlarse dos ventanas de lectura diferentes, la ventana de lectura de la reacción de rutina y una ventana de lectura anterior. Si la muestra tiene una concentración alta de analito, el reactivo sustrato enzimático añadido se consume rápidamente, lo que da lugar al agotamiento del sustrato. La reacción ya no refleja la verdadera cantidad o actividad enzimática ni tampoco se puede medir. El resultado se notifica como superior a la linealidad (demasiado alto para ser medido) o, en algunos casos, si no se detecta el agotamiento del sustrato, como resultado falsamente bajo.

En la ilustración se explica el uso de dos ventanas de lectura, una ventana de lectura principal o de rutina, y una ventana de lectura anterior, para determinar con precisión la actividad enzimática. Por ejemplo, si menos de tres puntos de datos lineales están dentro de la ventana de lectura principal, el sistema utilizará la ventana de lectura anterior para calcular el resultado. La ventana de lectura anterior puede utilizar un algoritmo para calcular la concentración de actividad enzimática, mientras que la reacción todavía está en el rango lineal.

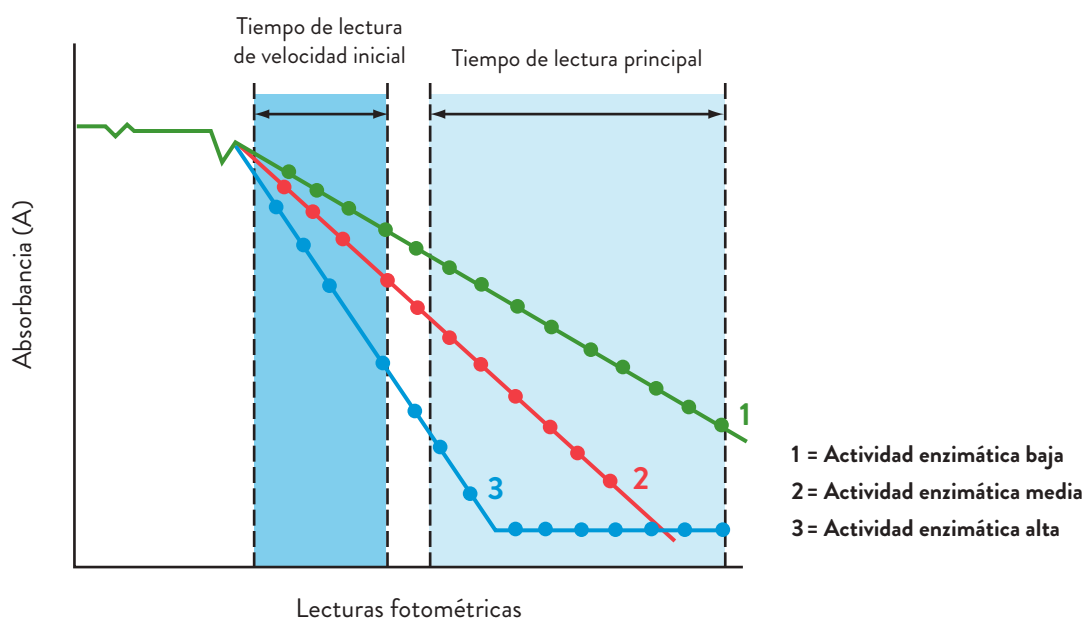


Figura 5-4: Uso de ventanas de lectura alternativas para ampliar la linealidad de las enzimas.

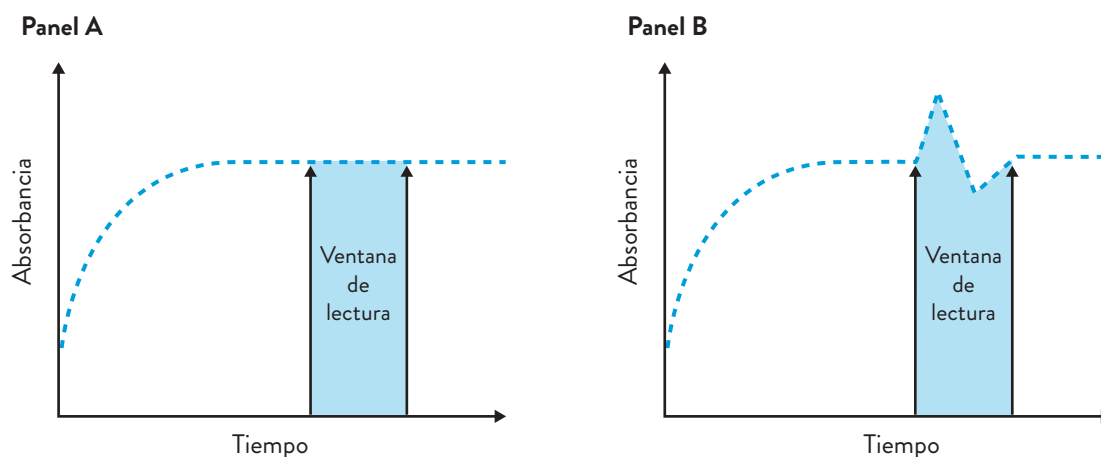
ERRORES ALEATORIOS

Los errores aleatorios son errores que se producen como resultado de los acontecimientos imprevisibles que afectan a la medición de la señal. Algunos ejemplos de errores aleatorios son burbujas de aire o material particulado en la muestra consecuencia del pipeteo de un volumen de muestra demasiado pequeño. Los errores aleatorios son impredecibles.

- Una burbuja en la muestra puede hacer que la muestra sea demasiado pequeña y el resultado del análisis infravalorará la cantidad de analito.
- Una burbuja en la trayectoria de la luz del espectrofotómetro puede provocar un aumento o disminución de la absorbancia y puede dar lugar a una infravaloración o sobrevaloración de la concentración de analito.
- La materia particulada, normalmente microcoágulos en una muestra de plasma que se recogió en malas condiciones o se mezcló de forma inadecuada con el anticoagulante, puede impedir la medición de una alícuota que se esté analizando debido a la obstrucción de la sonda de muestreo o, como en el caso de las burbujas, por desplazamiento de algo de líquido.
- Los microcoágulos también pueden difractar la luz y causar errores en las lecturas de absorbancia.
- El «muestreo escaso» al utilizar menos volumen de muestra del paciente del necesario en la mezcla de reacción, provoca resultados falsamente bajos.

Afortunadamente, muchos analizadores automáticos están programados para reconocer la presencia de burbujas, microcoágulos, volumen de muestra bajo u otros errores aleatorios. Por ejemplo, la sonda de muestreo que mide la alícuota para su análisis puede detectar cuándo la muestra no está fluyendo a la velocidad prevista, como podría ocurrir si se viera afectada por la presencia de un microcoágulo, y genera un error de control de la presión para el análisis.

Las lecturas espectrofotométricas se controlan con el tiempo. Los aparatos pueden reconocer si la señal de absorbancia no está mostrando el aumento o disminución estable previsto durante el tiempo de reacción mostrando en su lugar ciertos valores altos o bajos aleatorios, como ocurriría con una burbuja o partículas flotando en la trayectoria de la luz. Cuando las burbujas, coágulos u otros eventos aleatorios dan lugar a muestreos o patrones de señales inesperados, el aparato puede alertar al operador de que ese resultado del análisis es sospechoso y la prueba debe repetirse.



Los aumentos de la absorbancia esperados son curvas regulares y suaves (panel A). La presencia de burbujas, espuma o partículas en la ventana fotométrica provocará valores esporádicos altos o bajos (panel B).

Figura 5-5: Error aleatorio debido a burbujas, espuma o precipitados.

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 5

1. ¿Cuál de los siguientes ejemplos es un ejemplo de error preanalítico?
 - A Método analítico calibrado incorrectamente
 - B Extracción de sangre en el tipo de tubo equivocado
 - C Presencia de sustancias de interferencia en la muestra original
 - D Retraso en el envío del informe al profesional sanitario

2. ¿Qué tipo de error analítico se puede evitar mediante un buen programa de control de calidad?
 - A Instrumento no calibrado correctamente
 - B Presencia de sustancias de interferencia en la muestra preparada
 - C Presencia de burbujas en la trayectoria de la luz de un método fotométrico
 - D Concentración de analito tan alta que consume el reactivo activo

3. ¿Qué tipo de error es reconocido por el índice HIL?
 - A Instrumento no calibrado correctamente
 - B Presencia de sustancias de interferencia en la muestra preparada
 - C Presencia de burbujas en la trayectoria de la luz de un método fotométrico
 - D Concentración de analito tan alta que consume el reactivo activo

4. ¿Qué opción u opciones pueden utilizarse si el resultado del análisis está por encima del límite superior del rango de medición de la prueba?
 - A Dilución manual seguida de la repetición del análisis de la muestra diluida
 - B Dilución automática y repetición del análisis de la muestra
 - C Uso de un algoritmo de velocidad de reacción usando dos ventanas de lectura para un ensayo enzimático
 - D Notificación del resultado como mayor que el límite superior del método analítico

SECCIÓN 6

PRUEBAS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA NORMALES

DESCRIPCIÓN GENERAL

En esta sección se identifican los analitos que con mayor frecuencia forman parte de los menús de pruebas de bioquímica clínica y se describe su función metabólica y algunas enfermedades para las que podría medirse el analito.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez finalizada esta sección, será capaz de:

- Identificar qué analitos se miden en las pruebas habituales de bioquímica
- Explicar cuándo pueden solicitarse determinadas pruebas
- Identificar enfermedades que podrían dar lugar a un resultado del análisis alto o bajo

CONCEPTOS CLAVE

1. Los análisis de bioquímica clínica miden una amplia variedad de analitos que son reflejo de muchos sistemas orgánicos y enfermedades diferentes.
2. Algunos resultados de los análisis son indicadores específicos para un único sistema orgánico o enfermedad; otros son indicadores generales de una enfermedad o trastorno, pero no apuntan al órgano específico o al proceso patológico.
3. Las pruebas se realizan por diferentes motivos. Algunas pruebas ayudan a diagnosticar una enfermedad, otras a controlar el curso de la progresión de la misma o la eficacia del tratamiento, y unas terceras se utilizan para detectar el riesgo de desarrollar una enfermedad.

En los líquidos corporales circulan cientos de compuestos, moléculas e iones. Muchos de ellos se pueden medir mediante pruebas utilizadas en laboratorios de bioquímica clínica. Estos análisis son valiosos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

En esta sección se proporciona solo una muestra de algunos de los analitos más frecuentes que se miden en el laboratorio clínico. Estos se agrupan por el tipo de analito que se está midiendo. Estos van desde iones a moléculas pequeñas, proteínas (macromoléculas), lípidos y lipoproteínas que circulan formando complejos que contienen cientos de moléculas y macromoléculas.

Los intervalos de referencia o los resultados previstos para individuos adultos sanos se proporcionan como guía para la discusión en este capítulo. Estos valores se han obtenido de la 5ª edición de *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, a menos que se indique lo contrario. Dichos valores pueden diferir en poblaciones de pacientes, regiones del mundo y metodologías de ensayo diferentes, y deben ser verificados por los laboratorios antes de su uso.

ELECTROLITOS E IONES

Los electrolitos y los iones son pequeñas partículas cargadas; los cationes tienen carga positiva y los aniones tienen carga negativa. Se encuentran en todos los líquidos corporales, tanto en el interior de las células como en los líquidos extracelulares. Mantienen la presión osmótica (presión que se establece a través de las membranas o entre diferentes compartimentos líquidos) y el equilibrio hídrico, y juegan un papel importante en muchos procesos metabólicos.

MEDICIÓN DE ELECTROLITOS

Los análisis que se muestran a continuación constituyen el grupo denominado habitualmente con los términos «ionograma» o simplemente «ELECTROLITOS». Los electrolitos ayudan a regular el equilibrio hídrico y el equilibrio ácido-base del organismo. Estas pruebas se solicitan con frecuencia a la vez para evaluar el equilibrio hidroelectrolítico general, a menudo en el ámbito de atención de enfermos críticos, así como en los ámbitos de rutina. Entre las afecciones en las que el equilibrio hidroelectrolítico es importante se incluyen edema, debilidad, confusión, arritmias cardíacas, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas y renales. Los ionogramas suelen incluir un valor calculado denominado «brecha aniónica» que puede indicar la presencia de aniones no medidos en la sangre.

ELECTROLITOS

ANALITO	DESCRIPCIÓN	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Sodium (Na ⁺)	Principal catión extracelular responsable del mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico en circulación; sus niveles en sangre se controlan mediante su excreción y reabsorción en los riñones	136-145 mmol/l	↑ Deshidratación, síndrome de Cushing, diabetes insípida ↓ Pérdidas GI (diarrea y vómitos), enfermedad de Addison, enfermedad renal
Potassium (K ⁺)	Principal catión intracelular responsable de la contracción muscular y del mantenimiento de la frecuencia cardíaca normal	3,5-5,1 mmol/l	↑ Shock, insuficiencia circulatoria, enfermedad renal ↓ Pérdidas GI (vómitos y diarrea), uso de diuréticos, algunos tipos de cáncer
Chloride (Cl ⁻)	Principal anión extracelular; los cambios en su concentración normalmente son reflejo de las concentraciones de sodio	98-107 mmol/l	↑ Deshidratación ↓ Baja concentración de sodio en sangre, vómitos
Carbon dioxide (CO ₂)	Principal anión que tampona la sangre a un pH fisiológico de 7,4	22-28 mEq/l	↑ Alcalosis metabólica ↓ Acidosis metabólica
Anion gap	La brecha aniónica es un valor calculado; su fórmula es: Brecha aniónica = sodio - (cloro + bicarbonato); en una fórmula alternativa se incluye el potasio con el sodio; una brecha aniónica grande refleja la presencia de aniones no medidos, posiblemente debido a un proceso de enfermedad aguda o crónica por la ingestión de una sustancia tóxica	7-16 mmol/l	↑ Cetoacidosis (inanición, diabetes no controlada), acidosis láctica, toxicidad por ingestión de sustancias como alcohol, salicilatos, etilenglicol (anticongelante), oxalato

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

OTROS IONES MEDIDOS HABITUALMENTE

Otros iones, que no forman parte del ionograma, son frecuentes en los análisis de bioquímica clínica. Al igual que los electrolitos, estos iones se encuentran en diferentes tejidos y participan en muchas funciones metabólicas diferentes.

IONES

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Calcium (Ca ⁺⁺)	Mineral necesario para la formación de los huesos y de coágulos sanguíneos e importante en las funciones muscular y nerviosa	A menudo se mide como prueba de cribado, ya que suele estar muy controlado y se mantiene en un rango de concentración muy estrecho; sus anomalías pueden indicar una amplia gama de problemas metabólicos	8,6-10,3 mg/dl 2,15-2,50 mmol/l	↑ Hiperparatiroidismo, algunos tipos de cáncer, exceso de aporte de vitamina D ↓ Hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, enfermedad renal crónica, pancreatitis
Phosphorus (Phosphate) (PO ₄ ⁻³)	Mineral importante en el metabolismo óseo, producción de energía y funciones muscular y nerviosa	Normalmente se mide junto con otros analitos como ayuda para diagnosticar problemas del metabolismo del calcio	2,7-4,5 mg/dl 0,87-1,45 mmol/l	↑ Insuficiencia renal, sobredosis de vitamina D, alta ingesta de fosfato ↓ Uso excesivo de diuréticos o antiácidos, hiperparatiroidismo
Magnesium (Mg ⁺⁺)	Mineral esencial para la función de numerosas enzimas, especialmente aquellas que convierten la energía que se utiliza en la función muscular; también importante en la estructura ósea	A menudo se puede solicitar como prueba de seguimiento en casos de niveles bajos de calcio o potasio o para evaluar los síntomas de problemas musculares, como debilidad, tirones, calambres o arritmias cardíacas	1,6-2,6 mg/dl 0,66-1,07 mmol/l	↑ Nefropatía, deshidratación grave ↓ Hipoabsorción, pancreatitis, diarrea, alcoholismo ↑ Eclampsia, tratamiento y emergencias obstétricas
Iron (Fe ⁺⁺)	Componente crítico de las proteínas de transporte de oxígeno, como la hemoglobina y la mioglobina; también forma parte de numerosas enzimas implicadas en las vías de la energía	Se utiliza principalmente para determinar el «estado del hierro»; para determinar si el paciente presenta deficiencias en hierro o tiene síndrome de sobrecarga de hierro	Varones 66-175 µg/dl 11,6-31,3 µmol/l Mujeres 50-170 µg/dl 9-30,4 µmol/l	↑ Transfusiones de sangre múltiples, inyecciones de hierro, hemocromatosis hereditaria ↓ Dieta pobre en hierro, pérdida de sangre, anemia

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS Y METABOLITOS

La formación (anabolismo) y degradación (catabolismo) de las moléculas biológicas es fundamental para la vida. Cada organismo vivo utiliza moléculas como fuentes de energía, como bloques de construcción para células y tejidos, y como sensores metabólicos para controlar el metabolismo.

Cada día se forman y destruyen miles de moléculas pequeñas (en esta sección se consideran pequeñas aquellas que están por debajo de un peso molecular de 1000) en los procesos metabólicos. Aquellas que circulan en la sangre o se excretan en la orina pueden ser indicadores útiles de cómo funciona el organismo: si el paciente está usando y almacenando energía de forma eficaz, está eliminando los productos de desecho y si está sano. Entre las diversas moléculas pequeñas medidas con frecuencia se incluyen aquellas que reflejan el estado nutricional, las que reflejan la eliminación de los productos de desecho y las que reflejan el control metabólico. En las siguientes tablas se ofrecen algunos ejemplos de cada tipo.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS: NUTRICIÓN

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Glucose	Una de las principales fuentes de energía para muchos tejidos; regulada por hormonas, como insulina, glucagón y cortisol	Para el análisis de la diabetes (niveles altos de glucemia que reflejan deficiencia de insulina o resistencia a la misma); en un contexto de cuidados intensivos para comprobar el estado metabólico	Valor objetivo en ayunas 74-106 mg/dl 4,1-5,9 mmol/l	↑ Diabetes, enfermedad de Cushing, estrés ↓ Exceso de insulina, inanición, insuficiencia suprarrenal
Vitamin B ₁₂	Necesaria para la función de los glóbulos rojos e importante para la función nerviosa	Para identificar una deficiencia cuando aparecen niveles bajos de hierro y gran cantidad de glóbulos rojos (anemia macrocítica) y monitorizar el tratamiento de los niveles bajos de vitamina B ₁₂	200-835 pg/ml 148-616 pmol/l	↑ Algunas leucemias ↓ Malnutrición, malabsorción, anemia perniciosa
Folic acid	Necesario para la función de los glóbulos rojos e importante para la división celular; especialmente necesario en el embarazo para el desarrollo del feto; su deficiencia puede provocar defectos en el tubo neural	Se mide con la vitamina B ₁₂ para determinar la causa de la anemia macrocítica y para monitorizar el tratamiento de los niveles bajos de folato	3-20 ng/ml 7-45 mmol/l	↑ Anemia perniciosa ↓ Malnutrición, malabsorción (p. ej., en enfermedad celíaca o alcoholismo)

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS: PRODUCTOS DE DESECHO

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Total bilirubin**	Este producto de degradación de la hemoglobina es excretado por el hígado en la bilis; circula en la sangre en dos formas denominadas conjugada y no conjugada, que reflejan si los grupos carboxilo están libres (no conjugada) o esterificados (conjugada)	Para evaluar la función hepática	0,1-1,2 mg/dl 2-21 µmol/l	↑ Hepatitis, cirrosis, enfermedades hemolíticas y obstrucción de los conductos biliares o hepáticos
Direct bilirubin** (Conjugated bilirubin)	La forma conjugada es hidrosoluble, se sintetiza en el hígado y se excreta en la sangre; reacciona directamente con colorantes diazo, por lo que se denomina reactiva directa	Para comprobar la capacidad del hígado para conjugar y excretar la bilirrubina	<0,3 mg/dl <5 µmol/l	↑ Obstrucción de los conductos biliares o hepáticos y enfermedades hereditarias como el síndrome de Dubin-Johnson
Indirect bilirubin** (Unconjugated bilirubin)	La forma no conjugada es liposoluble y el producto de degradación de la hemoglobina; reacciona con colorantes diazo solo en presencia de activadores por lo que se dice que es reactiva indirecta	La bilirrubina indirecta se calcula como bilirrubina total – bilirrubina directa; esto refleja la diferencia entre las formas total y directa	0,1-1,0 mg/dl 2-17 µmol/l	↑ Enfermedades hereditarias como la enfermedad de Gilbert y el síndrome de Crigler-Najjar
Neonatal bilirubin	Bilirrubina no conjugada que se encuentra en recién nacidos cuyo hígado es demasiado inmaduro para conjugar la bilirrubina; en neonatos, la bilirrubina no conjugada puede entrar en el tejido adiposo del cerebro y el sistema nervioso central, y causar daños cerebrales (retraso mental, defectos de audición o parálisis cerebral)	En los recién nacidos se analizan de manera rutinaria los niveles de bilirrubina para determinar si es necesaria realizar alguna acción para reducir dichos niveles y, por consiguiente, reducir el riesgo de daños cerebrales y sobre el sistema nervioso	3-5 días de edad, prematuro: <16 mg/dl <274 µmol/l 3-5 días de edad, nacido a término: 1,5-12 mg/dl 26-205 µmol/l	↑ Hemólisis de glóbulos rojos como en incompatibilidades Rh, encefalopatía neonatal bilirrubinémica

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**Intervalos de referencia obtenidos de *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19ª edición.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS: PRODUCTOS DE DESECHO (CONTINUACIÓN)

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Lactic acid	Este metabolito se libera del músculo en condiciones de producción anaeróbica de energía; si se liberan altas cantidades en sangre, puede alterar el equilibrio ácido-base (acidosis láctica)	Para evaluar los síntomas que sugieren un aporte deficiente de oxígeno a los tejidos, como insuficiencia respiratoria y debilidad muscular; para evaluar a los pacientes en shock, con insuficiencia cardíaca congestiva o en coma	4,5-19,8 mg/dl 0,5-2,2 mmol	↑ Shock, fatiga muscular, cetoacidosis diabética, hipoxia tisular, infecciones graves como la meningitis
Uric acid	Producto de desecho procedente de la degradación de purinas (componentes del ADN) que se excreta por los riñones; demasiado ácido úrico puede dar lugar a depósitos de cristales de urato en las articulaciones (gota) o en los riñones (cálculos renales)	Para evaluar la inflamación articular que puede ser debida a la gota; a menudo se solicita para controlar la producción de ácido úrico en pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia	Varones 3,5-7,2 mg/dl 0,21-0,42 mmol/l Mujeres 2,6-6,0 mg/dl 0,15-0,35 mmol/l	↑ Gota, enfermedad renal, leucemia
Creatinine	Producto de desecho de la degradación muscular de un compuesto denominado creatina, que se excreta en la orina a través de los riñones	Para evaluar la función renal y monitorizar el tratamiento de las enfermedades renales; la creatinina puede medirse en sangre, en orina o en ambas para evaluar la función renal	Varones 0,7-1,3 mg/dl 62-115 µmol/l Mujeres 0,6-1,1 mg/dl 53-97 µmol/l	↑ Disfunción renal, que puede ser debida a una gran variedad de causas diferentes, como toxicidad por fármacos, diabetes mal controlada o flujo sanguíneo inadecuado a través de los riñones, como puede verse en el shock o la insuficiencia cardíaca congestiva
Urea Nitrogen (BUN)	Producto de desecho procedente de la degradación de las proteínas formado en el hígado y excretado por los riñones	A menudo se solicita con la creatinina para evaluar la función renal; también se utiliza para monitorizar a los pacientes en diálisis	6-20 mg/dl 2,1-7,1 mmol	↑ Disfunción renal, estrés, dietas ricas en proteínas ↓ Dietas bajas en proteínas, enfermedad hepática
Ammonia** (NH ₄ ⁺)	Producto de desecho de la degradación de aminoácidos que se convierte en urea en el hígado; el aumento de los niveles de amoníaco puede provocar cambios mentales y neurológicos en el cerebro	Para evaluar la desorientación, la confusión y el estado de coma en adultos; para evaluar la irritabilidad, letargo y convulsiones en recién nacidos	40-80 µg/dl 23-47 µmol/l	↑ Enfermedad hepática grave, cirrosis, hepatitis grave, síndrome de Reye, deficiencias genéticas hereditarias

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**Intervalos de referencia obtenidos de *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19ª edición.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS: HORMONAS

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	VALORES ESPERADOS*
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	Producida por la glándula pituitaria, mantiene estables las cantidades de hormonas tiroideas (T3 y T4) en la sangre	Para la detección o diagnóstico de los trastornos tiroideos; para monitorizar el tratamiento de las enfermedades tiroideas	Los valores esperados se encuentran entre 0,4 y 4,2 mUI/ml; si la TSH se utiliza para monitorizar el tratamiento, es mejor utilizar la prueba de alta sensibilidad o de tercera generación denominada hs-TSH para medir la TSH a niveles muy bajos; ↓ TSH junto con síntomas de ansiedad, pérdida de peso, temblores, debilidad, sensibilidad a la luz, hinchazón alrededor de los ojos/protrusión de los ojos significa hipertiroidismo; ↑ TSH junto con síntomas de aumento de peso, xerosis, intolerancia al frío, fatiga y pérdida de cabello significa hipotiroidismo
Thyroxine (T4) and Triiodothyronine (T3)	T4 se produce en la glándula tiroidea y se convierte en T3 en el hígado; estas hormonas controlan la producción de energía (tasa metabólica) en tejidos; ambas circulan en su mayoría asociadas a proteínas	Como seguimiento de una prueba de TSH anómala; las pruebas de laboratorio pueden medir la hormona total o la hormona libre (no asociada a proteína)	La interpretación de T4 y T3 depende del patrón de resultados de las tres pruebas: TSH, T4 y T3 (consulte la sección 7 para obtener más información)
Estrogen	Hormona femenina, producida por los ovarios, que activa la ovulación	Para evaluar las causas de la esterilidad y la menopausia	Los valores de referencia difieren con la fase del ciclo menstrual; para mujeres, se observa ↓ de los niveles después de la menopausia, disfunción ovárica, embarazo fallido y síndrome de ovario poliquístico; ↑ en pubertad temprana y tumores de ovarios y glándulas suprarrenales; para varones, ↑ en tumores de glándulas suprarrenales, retraso de la pubertad y ginecomastia; ambos sexos, ↑ en hipertiroidismo y cirrosis; ↓ en el síndrome de Turner
Testosterone	Hormona responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos; en las mujeres se convierte en estradiol, la principal hormona sexual femenina	Para evaluar la esterilidad masculina o la disfunción eréctil en varones adultos; en niños, para investigar el retraso de la pubertad; en mujeres, para investigar el desarrollo de rasgos masculinos (virilización)	Antes de los 10 años de edad, los valores son similares en hombres y mujeres; estos valores aumentan con la edad, especialmente en varones, donde se produce una subida espectacular durante la pubertad; los varones adultos presentan niveles de testosterona mucho más altos que las mujeres adultas; los resultados analíticos deben compararse con un valor de referencia apropiado en función del sexo y la edad; ↓ en enfermedad hipotálamica o de la pituitaria, algunas enfermedades genéticas asociadas con insuficiencia testicular y esterilidad o enfermedad crónica; varones ↑ en tumores testiculares o suprarrenales, pubertad temprana, hiperplasia suprarrenal congénita en bebés y niños, uso de esteroides anabolizantes; mujeres ↑ en síndrome de ovario poliquístico, tumores de ovario o suprarrenales e hiperplasia suprarrenal congénita
Beta-human chorionic gonadotropin (β-HCG)	La β-HCG es una proteína que se produce en la placenta durante el embarazo; en una mujer no embarazada no se puede detectar la β-HCG; durante el embarazo, el nivel de β-HCG se duplica cada dos o tres días durante las primeras semanas	Para confirmar el embarazo se utiliza una prueba de β-HCG en sangre u orina	Las pruebas de detección de β-HCG pueden ser cualitativas o cuantitativas: las pruebas cualitativas normalmente pueden detectar el embarazo aproximadamente 10 días después de que desaparezca el período; las pruebas cuantitativas se utilizan a menudo para detectar un embarazo ectópico o para controlar a la mujer después de un aborto natural; ↑ durante el embarazo, embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica gestacional y tumores de células germinales

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

PROTEÍNAS

Las proteínas son macromoléculas (polímeros que se forman a partir de aminoácidos esenciales). La mayoría de las proteínas son de gran tamaño, con pesos moleculares que oscilan entre 30 000 y más de 500 000. Son parte integral de todas las células, líquidos y órganos del cuerpo.

Las proteínas que son de interés en los análisis de bioquímica clínica son principalmente aquellas que circulan en la sangre. Entre estas se incluyen las proteínas del plasma, proteínas de transporte, proteínas de defensa y proteínas de coagulación, que realizan su función principalmente en la circulación y el líquido extracelular. La mayoría de estas proteínas se sintetizan en el hígado, con la excepción de las inmunoglobulinas que se producen en las células inmunitarias (específicamente en los linfocitos B).

En ocasiones se encuentran en la sangre otras proteínas cuyas funciones principales son intracelulares. Puede que se hayan escapado desde el interior de las células donde se han sintetizado y su presencia en la sangre refleje a menudo algún tipo de daño celular.

PROTEÍNAS: GENERALES Y DE TRANSPORTE

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Total protein, serum/plasma	Mide la cantidad de proteínas, principalmente albúmina y globulinas, que se encuentra en el suero o el plasma, mantienen la presión oncótica del sistema circulatorio	Se trata de una prueba de detección para ver si los niveles de proteínas están en el valor esperado	6,4-8,3 g/dl 64-83 g/l	↑ Deshidratación, infecciones, algunos tipos de cáncer, como linfomas y mielomas ↓ Pérdida de proteínas (a partir del hígado o el tubo digestivo), enfermedad hepática, malnutrición
Urine protein	Normalmente se encuentran muy poca proteína en la orina; si el nivel de proteína es alto, los riñones no son capaces de retener/reabsorber las proteínas de forma adecuada	Para evaluar la función renal; a menudo se utiliza para monitorizar a pacientes que están tomando determinados fármacos nefrotóxicos	50-80 mg/día	↑ Insuficiencia renal (síndrome nefrótico), diabetes
CSF protein**	Proteína en el líquido cefalorraquídeo; los componentes son similares a los del plasma sanguíneo	Se utiliza para investigar posibles enfermedades del sistema nervioso central	12-60 mg/dl 120-600 mg/l	↑ Meningitis, tumores cerebrales o de la médula espinal, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**Intervalos de referencia obtenidos de *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19ª edición.

PROTEÍNAS: GENERALES Y DE TRANSPORTE (CONTINUACIÓN)

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Albumin, serum/plasma	Proteína importante en la sangre sintetizada en el hígado, que se une y transporta a muchas sustancias	El nivel de albúmina es un indicador general de la salud y el estado nutricional	3,5-5,2 g/dl 35-52 g/l	↑ Deshidratación, infecciones, neoplasias malignas ↓ Inanición, quemaduras, enfermedad renal, enfermedad hepática
Albumin urine** (microalbumin)	La albúmina es demasiado grande para escapar del plasma a la orina, su presencia en la orina indica un problema en el sistema de filtración glomerular del riñón	Se utiliza para controlar la función renal y la detección de los estadios iniciales de la disfunción renal en pacientes diabéticos o en personas con hipertensión	15-150 mg/24 horas	↑ Enfermedad renal
Globulins**	Término que se utiliza para las proteínas de la sangre distintas a la albúmina	Calculadas como proteína total menos albúmina, las globulinas son el otro componente importante de la fracción proteica	2,3-3,5 g/dl 23-35 g/l	↑ Infecciones, mieloma múltiple ↓ Leucemias, inmunodepresión
Prealbumin (transthyretin)	Proteína que no está relacionada con la albúmina; se une a la tiroxina (implicado en el transporte de la vitamina A y aumenta y disminuye rápidamente con el estado nutricional)	Marcador nutricional utilizado a menudo para evaluar el estado nutricional de los pacientes hospitalizados o de aquellos programados para una intervención quirúrgica; no se ve afectada por el estado de hidratación	10-40 mg/dl 100-400 mg/l	↓ Desnutrición, enfermedad hepática, inflamación
Ferritin	Proteína para el almacenamiento del hierro que se encuentra principalmente en el interior de las células	La ferritina se analiza a menudo junto con el hierro y la transferrina para evaluar el estado del hierro	Varones 20-250 µg/l o ng/ml Mujeres 10-120 µg/l o ng/ml	↑ Sobrecarga de hierro, inflamación, transfusiones de sangre múltiples ↓ Deficiencia de hierro

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**Intervalos de referencia obtenidos de *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19ª edición.

PROTEÍNAS: GENERALES Y DE TRANSPORTE (CONTINUACIÓN)

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Transferrin	Proteína principal para el transporte del hierro; sintetizada por el hígado	Prueba para el estado del hierro	215-380 mg/dl 2,15-3,80 g/l	↑ Deficiencia de hierro, embarazo y anticonceptivos orales ↓ Anemia hemolítica, malnutrición, inflamación y enfermedad hepática
Total Iron Binding Capacity (TIBC)	Máxima cantidad de hierro que la transferrina puede transportar en la sangre	Análisis del estado del hierro; describe la cantidad de transferrina en términos de su capacidad para transporte hierro	250-425 µg/dl 44,8-71,6 µmol/l	↑ Deficiencia de hierro, embarazo y anticonceptivos orales ↓ Anemia hemolítica, malnutrición, inflamación y enfermedad hepática
Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC)	Capacidad de reserva de la transferrina para el transporte adicional de hierro	Utilizado en ocasiones para monitorizar el tratamiento de la toxicidad por hierro	110-370 µg/dl 19,7-66,2 µmol/l	↑ Deficiencia de hierro, embarazo y anticonceptivos orales ↓ Anemia hemolítica, malnutrición, inflamación y enfermedad hepática
Haptoglobin	Une y transporta hemoglobina libre que se libera tras la destrucción de los glóbulos rojos	Se utiliza para diferenciar la anemia hemolítica (destrucción rápida de glóbulos rojos) de otros tipos de anemias	26-185 mg/dl 260-1850 mg/l	↑ Infección o inflamación ↓ Anemia hemolítica, hemólisis intravascular
Ceruloplasmin	Proteína que une y transporta el cobre	Se mide junto con las concentraciones de cobre en suero y/u orina para comprobar la presencia de enfermedades del metabolismo de cobre, como la enfermedad de Wilson	18-45 mg/dl 180-450 mg/l	↑ Inflamación, embarazo ↓ Enfermedad de Wilson, deficiencia de cobre

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas son anticuerpos en circulación esenciales para la defensa frente a sustancias extrañas. Reconocen estructuras antigénicas específicas en proteínas, virus o bacterias, se unen a ellas e inician una serie de reacciones (que se denomina respuesta inmunitaria) diseñadas para desactivar y destruir al antígeno. Las inmunoglobulinas se denominan monoclonales y policlonales. Las inmunoglobulinas monoclonales son producidas por una única línea de glóbulos blancos (células T) y todas tienen exactamente la misma composición química, secuencia y estructura. El término policlonal se refiere a la recogida agregada de inmunoglobulinas monoclonales producidas por muchas líneas de células T diferentes. Se encuentran niveles aumentados de inmunoglobulinas policlonales en infecciones e inflamaciones, lo que refleja una amplia respuesta inmunitaria ante el agente infeccioso. El aumento de las proteínas monoclonales se observa en neoplasias malignas como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y en algunos linfomas. En estas condiciones, un único clon de células T se ha convertido en maligno y produce cantidades excesivas de una única versión de una molécula de inmunoglobulina. Las inmunoglobulinas monoclonales pueden ser IgA, IgG, IgM o IgE.

PROTEÍNAS: INMUNOGLOBULINAS

ANALITO	DESCRIPCIÓN	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*
IgA**	Protege las membranas mucosas, se encuentra en saliva, lágrimas y sudor (aproximadamente el 10-15 % de las inmunoglobulinas del suero son IgA)	113-563 mg/dl 1,1-5,6 g/l
IgG**	La IgG constituye aproximadamente el 75-80 % del total de las inmunoglobulinas del suero (la IgG confiere inmunidad a largo plazo; atraviesa la placenta para proporcionar protección pasiva al feto)	800-1801 mg/dl 8-18 g/l
IgM**	La IgM es la inmunoglobulina de mayor tamaño y es la primera que se sintetiza en respuesta a una infección; constituye aproximadamente el 10-15 % de las inmunoglobulinas en circulación y activa los factores de complemento para destruir a los invasores	54-222 mg/dl 0,5-2,2 g/l
IgE	La IgE es responsable de las reacciones alérgicas mediante la estimulación de la producción de histamina	3-423 UI/l

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**Intervalos de referencia obtenidos de *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19ª edición.

COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas de la sangre que funcionan de forma conjunta para promover respuestas inmunitarias que atacan y destruyen a sustancias extrañas como las bacterias. Los dos componentes que se midan con mayor frecuencia son C3 y C4. Los análisis del complemento se solicitan generalmente para determinar la posible causa de infecciones frecuentes o niveles elevados de actividad autoinmune.

PROTEÍNAS: COMPLEMENTO

ANALITO	DESCRIPCIÓN	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*
Complemento C3	Proteína central para todas las vías de activación del complemento	83-177 mg/dl 0,83-1,77 g/l
Complemento C4	Proteína que funciona con complejos antígeno-anticuerpo para activar el sistema de complemento	29-68 mg/dl 0,29-0,68 g/l

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

PROTEÍNAS DE COAGULACIÓN

La mayoría de las proteínas de coagulación se miden en ensayos funcionales que detectan cómo lleva a cabo el plasma la formación de coágulos cuando un agente específico desencadena la coagulación. Estas pruebas, que no miden las moléculas específicas implicadas en la coagulación, no se suelen realizar en la sección de bioquímica clínica sino en el laboratorio de coagulación. Sin embargo, hay algunas pruebas que miden proteínas específicas de la cascada de coagulación.

PROTEÍNAS: PROTEÍNAS DE COAGULACIÓN

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?
Fibrinogen	El fibrinógeno es una proteína soluble que se convierte mediante los factores de coagulación en fibrina insoluble la cual estabiliza el coágulo en el lugar de la lesión, protegiendo dicho lugar hasta su curación	Para determinar si hay suficiente fibrinógeno para que se produzca la coagulación normal de la sangre y si se ha consumido el fibrinógeno en el proceso denominado coagulación intravascular diseminada (CID)
D-dimer	El dímero D es un producto de la degradación de los coágulos sanguíneos que se denominan productos de degradación de la fibrina; específicamente, el dímero D se compone de fragmentos de fibrina entrecruzados	Para determinar si se han formado coágulos sanguíneos en circulación, especialmente en la TVP (trombosis venosa profunda), CID (coagulopatía intravascular diseminada) y EP (embolia pulmonar), el dímero D no se detecta normalmente en sangre; la presencia de dímero D indica niveles inadecuadamente elevados de coagulación

ENZIMAS

Las reacciones metabólicas del organismo están reguladas por catalizadores biológicos denominados enzimas. Las enzimas realizan su función principalmente en las células. Su presencia en la sangre normalmente es el resultado del escape de dichas enzimas desde las células dañadas.

PROTEÍNAS: ENZIMAS

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Alanine Aminotransferase (ALT)	Se encuentra principalmente en el hígado	Para evaluar las enfermedades hepáticas, más específica para enfermedades hepáticas que la AST	Varones 13-40 U/l 0,22-0,68 µkat/l Mujeres 10-28 U/l 0,17-0,48 µkat/l	↑ Hepatitis, cirrosis, síndrome de Reye, hepatomas (cánceres de hígado), control del daño hepático inducido por medicamentos
Aspartate Aminotransferase (AST)	Ampliamente presente en los tejidos, especialmente en el hígado, el corazón y el músculo esquelético	Para evaluar los trastornos hepáticos	8-20 U/l 0,14-0,34 µkat/l	↑ Enfermedad hepática, infarto de miocardio, traumatismos
Alkaline Phosphatase** (ALP)	Se encuentra en muchos tejidos, especialmente en hueso, intestino, riñón e hígado	Evaluación de enfermedades óseas y enfermedades hepáticas	20-130 U/l 0,67-2,51 µkat/l	↑ Enfermedad hepática, enfermedad ósea y periodos de crecimiento óseo ↓ Niveles bajos de fosfato, hipotiroidismo, anemia perniciosa
Gamma Glutamyl-transferase (GGT)	Presente en el hígado y algunos otros tejidos (indicador muy sensible de cualquier trastorno hepático)	Para evaluar enfermedades o daños hepáticos	Varones 2-30 U/l 0,03-0,51 µkat/l Mujeres 1-24 U/l 0,02-0,41 µkat/l	↑ Obstrucción biliar, enfermedad hepática alcohólica
Lactate Dehydrogenase (LD)	Ampliamente distribuida en los tejidos como corazón, pulmón, hígado, riñón, músculo esquelético; se presenta en cinco formas, denominadas LD-1 a LD-5, predominando distintas formas en tejidos diferentes	Indicador general de daño tisular	100-190 U/l 1,7-3,2 µkat/l	↑ Ataque al corazón, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar, traumatismo

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**Intervalos de referencia obtenidos de *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19ª edición.

PROTEÍNAS: ENZIMAS (CONTINUACIÓN)

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Creatine Kinase (CK)	Enzima muscular cuyas diferentes formas son específicas de diferentes tipos de tejido; CK-BB se encuentra principalmente en el cerebro y el tejido neurológico; CK-MB, principalmente en el músculo cardíaco; CK-MM, principalmente en el músculo esquelético	Indicador del daño muscular, los niveles de la enzima CK-MB aparecen elevados aproximadamente 4-6 horas después de un ataque al corazón (infarto de miocardio, IM); antes de la disponibilidad del análisis de troponina I se utilizaba la CK-MB para el diagnóstico del IM	Varones 25-130 U/l 0,43-2,21 μ kat/l Mujeres 10-115 U/l 0,17-1,96 μ kat/l	↑ Daño muscular, ejercicio extremo, traumatismo ↓ Personas con muy poca masa muscular
Amylase	Enzima digestiva secretada por las glándulas salivares y pancreáticas responsable de la digestión de almidones	Para el diagnóstico de la pancreatitis	27-131 U/l 0,46-2,23 μ kat/l	↑ Pancreatitis aguda, bloqueo de los conductos pancreáticos ↓ Algunas enfermedades hepáticas
Lipase	Enzima digestiva secretada por el páncreas y las glándulas salivares responsable de la degradación de triglicéridos	Para el diagnóstico de la pancreatitis	31-186 U/l 0,5-3,2 μ kat/l	↑ Pancreatitis aguda o crónica u otras enfermedades pancreáticas, a veces con cálculos biliares
Pseudocholinesterase or cholinesterase activity	Las colinesterasas son enzimas que reaccionan con la succinilcolina, un relajante muscular utilizado en cirugía; las personas con deficiencia genética de esta enzima presentan reacciones prolongadas al fármaco succinilcolina, en ocasiones mortales	Si se sospecha de deficiencia de genética; si se sospecha de intoxicación por insecticidas	4,9-11,9 U/ml o kU/l	↑ Intoxicación por insecticidas ↓ Deficiencia genética

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales son proteínas producidas y liberadas de forma selectiva por las células cancerosas (tumorales), aunque generalmente no por las células normales. La presencia de estas proteínas se puede utilizar para la detección, ayuda al diagnóstico, estadificación de la enfermedad, control de la eficacia del tratamiento y proporcionar indicios de recidiva. No todos los marcadores tumorales se pueden utilizar para todos estos fines. Relativamente pocos marcadores tumorales son útiles para la detección de poblaciones de individuos asintomáticos. La mayoría se utiliza principalmente para el control del tratamiento y la búsqueda de indicios de recidiva. En la tabla se muestran algunos marcadores frecuentes. Los marcadores tumorales se miden normalmente utilizando inmunoensayos, siendo los intervalos de referencia específicos del método.

PROTEÍNAS: MARCADORES TUMORALES

ANALITO	TIPOS DE CÁNCERES DONDE SE ENCUENTRA EL ANALITO	¿POR QUÉ SE MIDE?
Prostate Specific Antigen (PSA)	Próstata	Cribado de pacientes asintomáticos Confirmación del diagnóstico Control del tratamiento Determinación de la recidiva
Carcinoembryonic Antigen (CEA)	Colorrectal, pulmonar, mama, hígado, páncreas, vejiga	Control del tratamiento Determinación de la recidiva
Cancer Antigen 125 (CA 125)	Ovario	Confirmación del diagnóstico Control del tratamiento Determinación de la recidiva
Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3)	Mama, algunos de ovario	Estadio de la enfermedad Control del tratamiento Determinación de la recidiva
Alpha-fetoprotein (AFP)	Hígado, ovario, testicular	Control del tratamiento Determinación de la recidiva

PROTEÍNAS: ESPECIALES

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	VALORES ESPERADOS*
HbA1c glycated hemoglobin**	Molécula de hemoglobina unida covalentemente con una molécula de glucosa	En los diabéticos, ofrece una buena estimación del control de la glucosa durante un periodo de 3 meses (vida media de un glóbulo rojo)	No diabético 4-6 % (2-42 mmol/mol) Diabético bien controlado <7 % (<53 mmol/mol)
Troponin I and Troponin T	Las troponinas son proteínas intracelulares que se encuentran específicamente en el músculo cardíaco; se liberan cuando se producen daños en las células cardíacas	Diagnóstico del ataque al corazón (infarto de miocardio, IM)	El nivel esperado está a menudo por debajo del límite de detección de la prueba; el patrón de aumento y retorno a los niveles bajos o indetectables es la base del diagnóstico del IM
Rheumatoid Factor (RF)	Autoanticuerpos IgM humanos cuyos niveles aparecen aumentados en las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide	Se pueden solicitar como parte de la evaluación de la inflamación y el dolor articular para diagnosticar la artritis reumatoide	En ausencia de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren, se espera un valor bajo (el umbral habitual para este análisis es <30 U/ml)
C-Reactive Protein (CRP)	La CRP es una proteína producida en respuesta a una infección o a procesos inflamatorios	Para evaluar la gravedad de las enfermedades inflamatorias, como artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal	<1 mg/dl <10 mg/l
High sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)	Medidas de CRP a concentraciones observadas en ausencia de enfermedad o brotes de enfermedades inflamatorias	Por lo general se mide con un lipidograma para evaluar el riesgo cardiovascular, relacionada con los niveles de inflamación en las arterias asociadas con la placa aterosclerótica	La American Heart Association considera un riesgo medio tener 1,0-3,0 mg/l de hsCRP
B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP	Procede de una proteína sintetizada por las células cardíacas denominada proBNP que se escinde para formar la BNP, que ayuda a regular el volumen de sangre, y un péptido inactivo denominado NT-proBNP	Las pruebas para BNP o NT-proBNP se utilizan para detectar y evaluar la insuficiencia cardíaca	BNP y NT-proBNP aumentan ambos con la disfunción del ventrículo izquierdo; ambos disminuyen con el tratamiento farmacológico para tratar la insuficiencia cardíaca; pueden medirse tanto BNP como NT-proBNP, aunque los resultados no son intercambiables
Antistreptolysin O (ASO)	Análisis de la presencia de anticuerpos frente a estreptolisina O, toxina sintetizada por el grupo de bacterias de estreptococos del grupo A (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	Detectar una infección reciente por estreptococos en un paciente cuyos síntomas pueden ser debidos a una enfermedad causada por una infección previa por estreptococos; se pide cuando aparecen los síntomas	El punto de corte utilizado con frecuencia es <300 UI/l

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**La American Diabetic Association basa sus intervalos de referencia en los resultados del ensayo clínico sobre control de la diabetes y complicaciones (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) y en los valores normalizados del Programa Nacional de Normalización de la Glucohemoglobina de EE. UU. (National Glycohemoglobin National Standardization Program, NGSP). La Federación Internacional de Química Clínica y Ciencias del Laboratorio Clínico (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) recomienda el uso de intervalos de referencia en mmol de hemoglobina A1c por mol de hemoglobina en función de su programa de normalización.

LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos y lipoproteínas se miden principalmente como indicador del riesgo de enfermedades cardiovasculares. La interpretación del riesgo se basa en varios lípidos diferentes. Algunos de los analitos del perfil de riesgo de lípidos pueden estar elevados como resultado de otras enfermedades subyacentes, como hipotiroidismo, diabetes o enfermedad renal. Es importante descartar estas posibles causas de anomalías lipídicas antes de tratar estas exclusivamente como factores de riesgo cardiovascular.

LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Total cholesterol	Importante lípido esteroide, sintetizado en el hígado y utilizado para la producción de las hormonas esteroideas y las paredes celulares	Niveles elevados de colesterol se han identificado como factor de riesgo de arteriopatía coronaria	<200 mg/dl <5,18 mmol/l	↑ Hipotiroidismo, diabetes no controlada, enfermedad renal ▼ Enfermedades hepáticas, inanición, anemia
High Density Lipoprotein (HDL) cholesterol	Las HDL retiran el exceso de colesterol de los tejidos para su eliminación; se ha encontrado que los niveles elevados de colesterol HDL protegen contra la arteriopatía coronaria	Parte del perfil de riesgo cardiovascular	Varones >37 mg/dl >0,96 mmol/l Mujeres >40 mg/dl >1,04 mmol/l	↑ Tratamiento con estrógenos, consumo de alcohol ▼ Tabaquismo
Low Density Lipoprotein (LDL) cholesterol	Las LDL portan el colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos; contribuyen a la formación de placas que obstruyen las arterias y provocan cardiopatía coronaria	Parte del perfil de riesgo cardiovascular	<130 mg/dl <3,37 mmol/l	↑ Dietas ricas en grasas saturadas, trastornos hereditarios del metabolismo del colesterol ▼ Ingesta elevada de fibra, tratamiento farmacológico

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS (CONTINUACIÓN)

ANALITO	DESCRIPCIÓN	¿POR QUÉ SE MIDE?	INTERVALOS DE REFERENCIA TÍPICOS PARA ADULTOS SANOS*	RAZONES PARA EL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DE LOS VALORES
Very Low Density Lipoprotein (VLDL) cholesterol	Lipoproteína rica en triglicéridos secretada por el hígado y que es el precursora de las LDL	Parte del perfil de riesgo cardiovascular	<30 mg/dl <0,77 mmol/l	↑ Dietas ricas en grasas saturadas, trastornos hereditarios del metabolismo del colesterol ↓ Ingesta elevada de fibra, tratamiento farmacológico
Triglycerides	Forma química de los ácidos grasos para el transporte y almacenamiento en el tejido adiposo	Parte del perfil de riesgo cardiovascular	<250 mg/dl <2,83 mmol/l	↑ Hipotiroidismo, alcoholismo, enfermedad hepática, diabetes no controlada
Lipoprotein(a) Lp(a)	Forma variante de la LDL que tiene una cadena de proteína adicional unida	Niveles altos de Lp(a) se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular	<30 mg/dl 1,07 µmol/l 28-53 % de las lipoproteínas totales	↑ Rasgo hereditario
Apolipoprotein A	Porción proteica de las HDL	Incluida en ocasiones en los perfiles de riesgo cardíaco	Varones 94-178 mg/dl 0,94-1,78 g/l Mujeres 101-199 mg/dl 1,01-1,99 g/l	↑ Tratamiento con estrógenos, consumo de alcohol ↓ Tabaquismo
Apolipoprotein B	Porción proteica de las VLDL y LDL	Incluida en ocasiones en los perfiles de riesgo cardíaco	Varones 63-133 mg/dl 0,63-1,33 g/l Mujeres 60-126 mg/dl 0,60-1,26 g/l	↑ Dietas ricas en grasas saturadas, trastornos hereditarios del metabolismo del colesterol ↓ Ingesta elevada de fibra, tratamiento farmacológico

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS

En general, la mayoría de los fármacos prescritos no requieren la monitorización del nivel de fármaco en sangre, aunque ocasionalmente sea necesario realizar pruebas para asegurarse de que este no afecte negativamente a la función renal o hepática.

Los fármacos que requieren la monitorización de su concentración en sangre son aquellos que tienen un estrecho margen terapéutico. Esto significa que existe una concentración definida muy estrecha en la que el fármaco es activo y eficaz, pero no tóxico. Si el nivel de fármaco desciende por debajo del límite inferior, no es eficaz. Si se eleva por encima del límite superior, el paciente está en riesgo de sufrir problemas de salud debido a la toxicidad.

Supone un reto garantizar que el paciente recibe el tratamiento adecuado cuando se utilizan fármacos con márgenes terapéuticos estrechos como algunos antibióticos. Con frecuencia se recurre al laboratorio para comprobar las concentraciones del fármaco en momentos en los que se prevé que la concentración alcance un valor máximo para evaluar el riesgo de toxicidad, y de nuevo cuando se prevé que el fármaco alcance una concentración mínima, normalmente inmediatamente antes de la siguiente dosis, para garantizar que se mantienen las cantidades mínimas terapéuticamente eficaces. Estos dos momentos de la medición se conocen como concentración máxima (o pico) y concentración mínima (o valle), respectivamente. En la mayoría de los fármacos se controlan las concentraciones mínimas, con la excepción de algunos antibióticos con alto riesgo de toxicidad (en los que es médicamente necesario controlar las concentraciones máxima y mínima).

MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS

ANALITO	OBJETIVO	RANGO TERAPÉUTICO*
Amikacin	Antibiótico	Concentración máxima: 25-35 µg/l (43-60 µmol/l) Concentración mínima: 1-8 µg/l (6,8-13,7 µmol/l)
Carbamazepine	Control de crisis epilépticas	4-12 µg/ml (17-51 µmol/l)
Digoxin	Tratamiento de la fibrilación auricular crónica e insuficiencia cardíaca	0,8-2 ng/ml (1-2,6 nmol/l)
Gentamicin	Antibiótico	Concentración máxima: 5-10 µg/ml (10,5-20,9 µmol/l) Concentración mínima: <1-4 µg/ml (<2,1-8,4 µmol/l)
Lithium	Tratamiento de los trastornos maníaco-depresivos	0,6-1,2 mmol/l
Phenobarbital**	Utilizado para la sedación y el tratamiento de la epilepsia	15-40 µg/ml (65-170 µmol/l)
Phenytoin	Tratamiento de las arritmias ventriculares y las crisis epilépticas	10-20 µg/ml (40-79 µmol/l)
Quinidine	Prevención de las arritmias cardíacas	2-5 µg/ml (6,2-15,4 µmol/l)
Theophylline	Tratamiento del asma	8-20 µg/ml (44-111 µmol/l)
Valproic acid	Tratamiento de las crisis epilépticas	50-100 µg/ml (346-693 µmol/l)
Vancomycin	Antibiótico utilizado para tratar las infecciones que pueden ser resistentes a otros antibióticos	Concentración máxima: 20-40 mg/l (14-28 µmol/l) Concentración mínima: 5-10 mg/l (3-7 µmol/l)

*Los valores típicos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

**Intervalos de referencia obtenidos en *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 5ª edición.

TOXICOLÓGICA Y DROGAS

Las sobredosis de fármacos o drogas y las toxicidades por fármacos son frecuentes en el ámbito de la medicina de urgencias. Se recurre al laboratorio para que ayude a determinar si una sobredosis de fármacos puede ser responsable de los síntomas que experimenta un paciente.

Además de los análisis para el tratamiento médico, en ocasiones se recurre al laboratorio para comprobar el consumo de sustancias ilegales. Más a menudo, este tipo de pruebas, realizadas para la selección de trabajadores o para el procesamiento legal, se conocen como pruebas forenses (legales). Los laboratorios que realizan estas pruebas están especialmente equipados y cuentan con licencia para manipular muestras acompañadas de lo que se conoce como «cadena de custodia». La cadena de custodia garantiza que los resultados serán aceptables en un tribunal de justicia. La mayoría de los laboratorios de bioquímica clínica de rutina no realizan este tipo de análisis medicolegales.

SOBREDOSIS

Muchas sustancias de las que se puede disponer con facilidad y de uso frecuente, pueden ser tóxicas si se consumen en cantidades que superan la capacidad del organismo para metabolizarlas. En la tabla siguiente se incluyen algunos analitos cuyo análisis se solicita con frecuencia a los laboratorios.

TOXICOLOGÍA

ANALITO	DESCRIPCIÓN	VALORES ESPERADOS*
Acetaminophen/Paracetamol (Tylenol®)	Analgésico y antipirético	Dosis terapéutica 10-30 µg/ml (66-199 µmol/l) Dosis tóxica >200 µg/ml (>1324 µmol/l)
Salicylate (aspirin)	Analgésico y antipirético	Dosis terapéutica 150-300 µg/dl (1,09-2,17 µmol/l) Dosis tóxica >500 µg/dl (>3,62 µmol/l)
Ethanol (alcohol)	Depresor del metabolismo	Insuficiencia 50-100 mg/dl (11-22 mmol/l) Depresión de SNC >100 mg/dl (>21,7 mmol/l) Fallecimientos notificados >400 mg/dl (>86,8 mmol/l)

*Los valores típicos para adultos sanos pueden variar en poblaciones de pacientes, ámbitos y técnicas/metodologías de ensayo diferentes. Cada laboratorio debe verificar el rango que utiliza.

DROGAS

La mayoría de las pruebas de detección de drogas se realizan utilizando muestras de orina de forma cualitativa. El resultado positivo de la prueba indica la presencia de drogas por encima de un nivel determinado (punto de corte). Se realizan análisis adicionales en las muestras positivas utilizando métodos cuantitativos más específicos (por ejemplo, cromatografía de gases/espectrometría de masas) para confirmar la presencia de la droga.

TOXICOLOGÍA

ANALITO	DESCRIPCIÓN	PUNTOS DE CORTE TÍPICOS PARA UN ANÁLISIS POSITIVO EN ORINA
Amphetamines	Estimulantes del sistema nervioso central (psicoestimulantes)	500 ng/ml o 1000 ng/ml
Barbiturates	Sedantes y somníferos	200 ng/ml
Benzodiazepines	Ansiolíticos	200 ng/ml
Cannabinoids (marijuana)	Alucinógenos	50 ng/ml o 100 ng/ml
Cocaine	Estimulante	150 ng/ml o 300 ng/ml
Ecstasy	Estimulante	500 ng/ml
Methadone	Analgésico para el dolor agudo y para el tratamiento de la adicción a opiáceos	300 ng/ml
Opiates	Analgésicos para el dolor moderado	300 ng/ml o 2000 ng/ml
Phencyclidine (PCP)	Alucinógeno	25 ng/ml

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 6

1. ¿Cuál de las siguientes pruebas es buen marcador del estado nutricional?
 - ☐ A Immunoglobulin M
 - ☐ B Prealbumin
 - ☐ C Ceruloplasmin
 - ☐ D Lp(a)
2. ¿Qué prueba se podría utilizar para evaluar a una persona que está desorientada o confusa?
 - ☐ A Cholesterol
 - ☐ B Ammonia
 - ☐ C CRP
 - ☐ D Iron
3. ¿Qué pruebas podrían solicitarse en un paciente con dolor abdominal para comprobar una posible pancreatitis?
 - ☐ A Amylase y Lipase
 - ☐ B Sodium y Potassium
 - ☐ C Cholesterol y Triglyceride
 - ☐ D C3 y C4
4. ¿Cuál de estos niveles de fármaco se consideraría tóxicos?
 - ☐ A Alcohol a 80 mg/dl
 - ☐ B Ácido valproico a 50 µg/ml
 - ☐ C Digoxina a 2 ng/ml
 - ☐ D Paracetamol a 250 µg/ml
 - ☐ E Salicilato a 27 mg/dl
5. ¿Qué prueba se utiliza como indicador de insuficiencia cardíaca congestiva?
 - ☐ A CRP
 - ☐ B BNP
 - ☐ C Cholesterol
 - ☐ D Troponin
 - ☐ E Haptoglobin

SECCIÓN 7

ANÁLISIS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

DESCRIPCIÓN GENERAL

En esta sección se revisan las pruebas de laboratorio utilizadas en cinco áreas de la práctica clínica: tratamiento de la diabetes, enfermedades cardíacas, trastornos tiroideos, deficiencia de hierro y función renal.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez finalizada esta sección, será capaz de:

- Identificar los análisis que se utilizan para diagnosticar y controlar a los pacientes diabéticos
- Describir el uso de pruebas de lípidos en la evaluación del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV)
- Identificar las funciones de las pruebas de tirotropina (TSH), tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en la evaluación de la disfunción tiroidea
- Explicar los patrones de los resultados de las pruebas observados en la evaluación de las anemias
- Describir los análisis utilizados para evaluar la función renal

CONCEPTOS CLAVE

1. En muchas ocasiones puede utilizarse un único analito de laboratorio para la detección, el diagnóstico definitivo y el control del tratamiento o progresión de la enfermedad.
2. A menudo son necesarias combinaciones de pruebas para establecer un diagnóstico.
3. Puede que no sea suficiente una única prueba para el diagnóstico; por lo tanto, los patrones de resultados de los análisis pueden ser importantes factores de discriminación.

En esta sección, analizaremos cinco enfermedades que dependen en gran medida de los análisis de bioquímica clínica para la identificación de la afección, la evaluación del progreso del tratamiento y la detección de posibles efectos secundarios de dicho tratamiento.

El lector debe consultar el apéndice B: referencias para obtener información más detallada sobre estos temas, especialmente *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7ª edición, 2015, y la página web Lab Tests Online (www.labtestsonline.org), la página web de la American Diabetes Association (ADA) (www.diabetes.org), la página web del National Cholesterol Education Program (NCEP) (www.nhlbi.nih.gov/about/ncpe) y la página web de la National Kidney Foundation (NKF) (www.kidney.org/kidneydisease/ckd/knowgfr.cfm).

DIABETES

La diabetes mellitus es la alteración de la capacidad para sintetizar o utilizar la insulina, la hormona que estimula la captación de glucosa por las células. Cuando la acción de la insulina está alterada, los niveles de glucosa en sangre están demasiado elevados.

- La diabetes tipo 1 está causada por la alteración de la producción de insulina.
- La diabetes de tipo 2 se debe a la resistencia a la acción de la insulina a nivel celular.
- La diabetes gestacional se produce durante el embarazo y, al igual que la de tipo 2, refleja una resistencia a la insulina. La diabetes gestacional es temporal y desaparece tras el parto, aunque existen algunos indicios de que las mujeres que manifestaron diabetes gestacional durante el embarazo están en riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 a lo largo de su vida. Entre los lactantes nacidos de madres que presentaron diabetes gestacional también existe riesgo de desarrollar diabetes.

PRUEBA DE DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

En las fases iniciales, la diabetes no muestra síntomas evidentes. Son necesarias pruebas de detección de glucosa para identificar las concentraciones de glucosa en las personas que no presentan síntomas. Estos análisis se pueden realizar con una muestra obtenida mediante punción en el dedo y un glucómetro portátil, como es habitual en los eventos sobre salud, o a partir de una muestra de sangre extraída mediante venopunción y medida en un laboratorio.

En la tabla siguiente se muestran las directrices para la interpretación de las pruebas de detección de la glucemia. El diagnóstico de la diabetes se basa en la glucemia en ayunas. En ocasiones, la detección se puede realizar cuando la persona no está en ayunas. En estos casos, la interpretación es difícil; sin embargo, una glucemia no en ayunas superior a 200 mg/dl (11,2 mmol/l) se considera indicativa de diabetes.

GLUCEMIA EN AYUNAS	
De 70 a 99 mg/dl (3,9 a 5,5 mmol/l)	Glucemia en ayunas en no diabéticos (normal)
De 100 a 125 mg/dl (5,6 a 6,9 mmol/l)	Alteración de la glucemia (prediabetes)
126 mg/dl (7,0 mmol/l) y superior en más de un análisis	Diabetes

En algunas circunstancias, cuando la prueba de glucosa en ayunas da un resultado alto, puede solicitarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Hay varias versiones diferentes de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Todas ellas conllevan el ayuno durante un mínimo de 8 horas, seguido de la ingestión de una cantidad fija de glucosa y uno o más análisis de la glucemia a horas específicas tras la ingestión.

En ocasiones se utiliza una prueba de 75 gramos para adultos en los que se sospecha que padecen diabetes. Sin embargo, las pruebas de tolerancia a la glucosa se usan a menudo para diagnosticar la diabetes gestacional. En ocasiones se solicita una prueba de tolerancia de 50 gramos como prueba de detección para el seguimiento de un valor en ayunas anómalo. Si esta es anómala, la prueba de detección de 50 gramos puede ir seguida de una PTGO más definitiva con una prueba de glucosa de 100 gramos.

PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL (PTGO) EN ADULTOS (2 HORAS DESPUÉS DE CONSUMIR UNA BEBIDA CON 75 GRAMOS DE GLUCOSA)

Menos de 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	Tolerancia a la glucosa normal
A partir de 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	Alteración de la tolerancia a la glucosa (prediabetes)
Más de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en más de un análisis	Diabetes

PTGO DE SELECCIÓN INICIAL PARA LA DIABETES GESTACIONAL (BEBIDA DE 50 GRAMOS DE GLUCOSA)

Muestra de 1 hora	<140 mg/dl (7,8 mmol/l) es normal
-------------------	-----------------------------------

PTGO DIAGNÓSTICA PARA LA DIABETES GESTACIONAL (BEBIDA DE 100 GRAMOS DE GLUCOSA)

Ayuno	95 mg/dl (5,3 mmol/l)
1 hora después de la carga de glucosa	180 mg/dl (10,0 mmol/l)
2 horas después de la carga de glucosa	155 mg/dl (8,6 mmol/l)
3 horas después de la carga de glucosa	140 mg/dl (7,8 mmol/l)

MONITORIZACIÓN DE LA DIABETES Y DE LAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS

Un paciente con diabetes presenta riesgo de desarrollar una serie de complicaciones que son consecuencia directa de los niveles elevados de glucosa. Entre estas se incluyen insuficiencia renal, ceguera, mala circulación que da lugar a úlceras de pie y un mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardíacas.

El tratamiento de la diabetes con dieta, fármacos e insulina tiene como objetivo mantener los niveles de glucemia lo más próximo posible a los niveles no diabéticos. Los estudios de investigación, incluido el ensayo clínico sobre el control y complicaciones de la diabetes (DCCT), han demostrado que un buen control de la glucemia puede ralentizar o evitar el desarrollo de las numerosas complicaciones que acompañan a una glucemia mal controlada.

Los pacientes diabéticos suelen controlar sus propios niveles de glucemia con regularidad para estar seguros de que su dieta y su medicación son adecuadas para mantener la glucemia dentro de un rango objetivo establecido por el médico.

Otras dos pruebas muy importantes que se utilizan para confirmar el control de la glucosa y garantizar una buena función renal son la hemoglobina A1c y la albúmina en orina (también conocida como microalbúmina).

HEMOGLOBINA A1c (HbA1c)

La hemoglobina A1c (HbA1c) es una molécula de hemoglobina modificada químicamente. Se forma cuando la glucosa de la sangre entra en los glóbulos rojos y se une a la hemoglobina. Cuanto más aumenta la concentración de glucosa en sangre, más glucosa reacciona con la hemoglobina. Dado que los glóbulos rojos circulan con una semivida de tres meses, lo que significa que la mitad de los glóbulos rojos se destruyen o sustituyen por otros nuevos cada tres meses, el grado al que la hemoglobina se ve alterada por la glucosa refleja el control de la glucosa durante los tres meses previos. La hemoglobina A1c se expresa como valor porcentual que refleja el porcentaje de moléculas de hemoglobina que presentan una molécula de glucosa unida. La HbA1c se puede utilizar ahora para la detección de la diabetes.

ALBÚMINA EN ORINA (MICROALBÚMINA)

La albúmina en orina (microalbúmina) es una prueba en la que se detectan cantidades muy pequeñas de albúmina que escapan de los riñones y van a la orina. El primer signo de albúmina en la orina es señal de que la función renal se está viendo comprometida. Una detección precoz puede llevar a un tratamiento más agresivo para evitar un daño continuado a los riñones.

PRUEBA	FRECUENCIA	¿POR QUÉ SE HACE?
Glucemia	Diaria (por paciente)	Para monitorizar el control de la glucosa y ajustar la medicación para mantener el nivel de glucemia objetivo
HbA1c (hemoglobina A1c, glucohemoglobina, hemoglobina glucosilada)	2-4 veces al año	Refleja el control de la glucosa durante un periodo de tres meses. Se puede utilizar para la detección de la diabetes
Albúmina en orina (microalbúmina)	1-2 veces al año	Para la identificación precoz de la disminución de la función renal

<http://professional.diabetes.org/GlucoseCalculator.aspx>.

Los **lipidogramas** a menudo se incluyen como parte de la atención médica de la diabetes ya que los diabéticos presentan un mayor riesgo de desarrollar ECV. En la siguiente sección se discuten estas pruebas.

ATEROESCLEROSIS Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El corazón y el sistema circulatorio (denominado sistema cardiovascular) son fundamentales para la distribución de oxígeno y nutrientes a los órganos y tejidos. Entre las enfermedades que comprometen esa función se incluyen:

- Ateroesclerosis (acumulación de células y restos celulares, denominada placa, en las paredes de las arterias)
- Infarto de miocardio o ataque al corazón (interrupción repentina del flujo sanguíneo a través del músculo cardíaco que causa el daño y la muerte de las células cardíacas)
- Insuficiencia cardíaca congestiva (capacidad del músculo cardíaco comprometida para bombear cantidades adecuadas de sangre)

Estas tres afecciones son el centro de varios análisis de bioquímica clínica.

ATEROESCLEROSIS

La ateroesclerosis, o acumulación de depósitos de grasa en las paredes de las arterias, a menudo es precursora del desarrollo posterior de enfermedades cardíacas. Estos depósitos de grasa, denominados placa, causan un estrechamiento de los vasos sanguíneos e impiden el flujo de sangre a los músculos y tejidos. En ocasiones, un fragmento de la placa se desprende de su ubicación y es transportada a otra ubicación donde puede bloquear el flujo sanguíneo a través del vaso. Cuando el vaso bloqueado es una arteria coronaria, el bloqueo causa un ataque al corazón. Si el vaso bloqueado se encuentra en el cerebro, el bloqueo provoca un ictus.

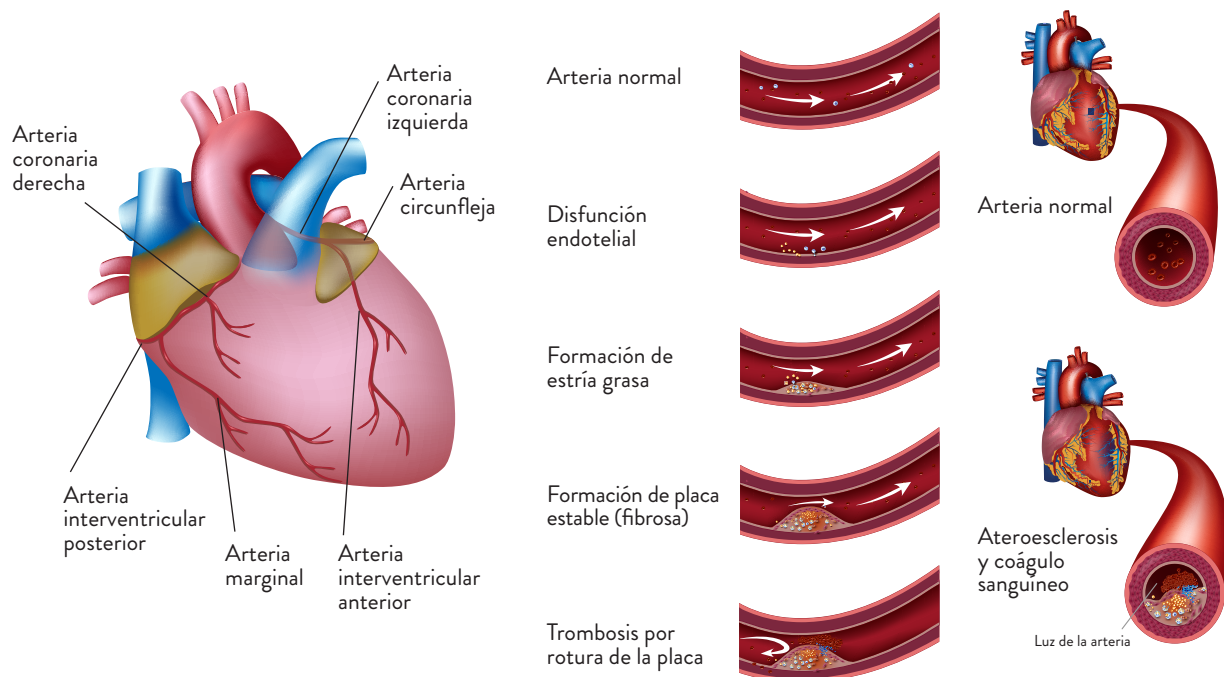


Figura 7-1: Diagrama del corazón en el que se muestra la acumulación de placa en una arteria coronaria.

Se han identificado muchos factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis. Entre estos se incluyen antecedentes familiares, tabaquismo, hipertensión, diabetes, falta de ejercicio, dietas ricas en grasas saturadas y determinados componentes de la sangre en circulación como el colesterol y la proteína C reactiva (CRP). A menudo se solicita al laboratorio clínico que mida estos componentes sanguíneos para ayudar a los médicos a evaluar el riesgo que presenta el paciente de desarrollar una enfermedad cardiovascular y ayudarlo a decidir sobre las medidas apropiadas como la dieta y el tratamiento farmacológico.

El colesterol, un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, es una molécula importante para la salud y la vida. Forma parte de todas las paredes celulares y es el esqueleto de muchas hormonas importantes. El organismo cuenta con un elaborado sistema metabólico que garantiza las cantidades adecuadas y la administración de colesterol a todas las células del cuerpo. La dieta contribuye con aproximadamente el 10 % del colesterol necesario. El hígado produce el resto a partir de ácidos grasos.

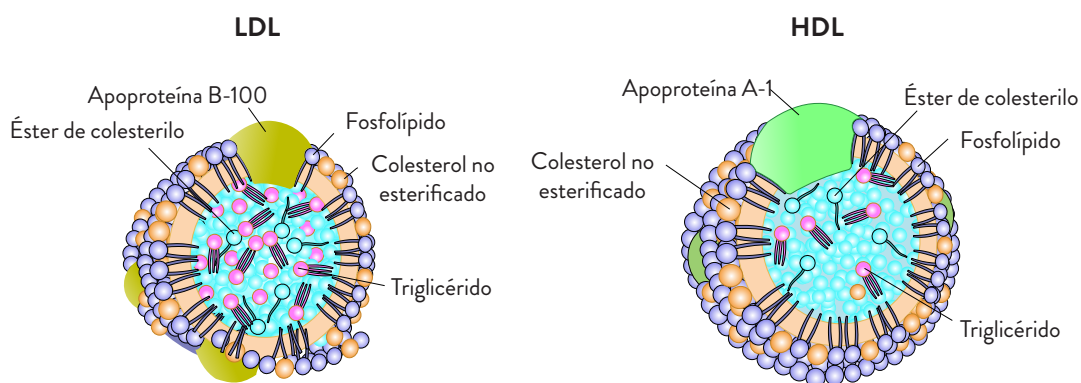


Figura 7-2: Estructura de las lipoproteínas.

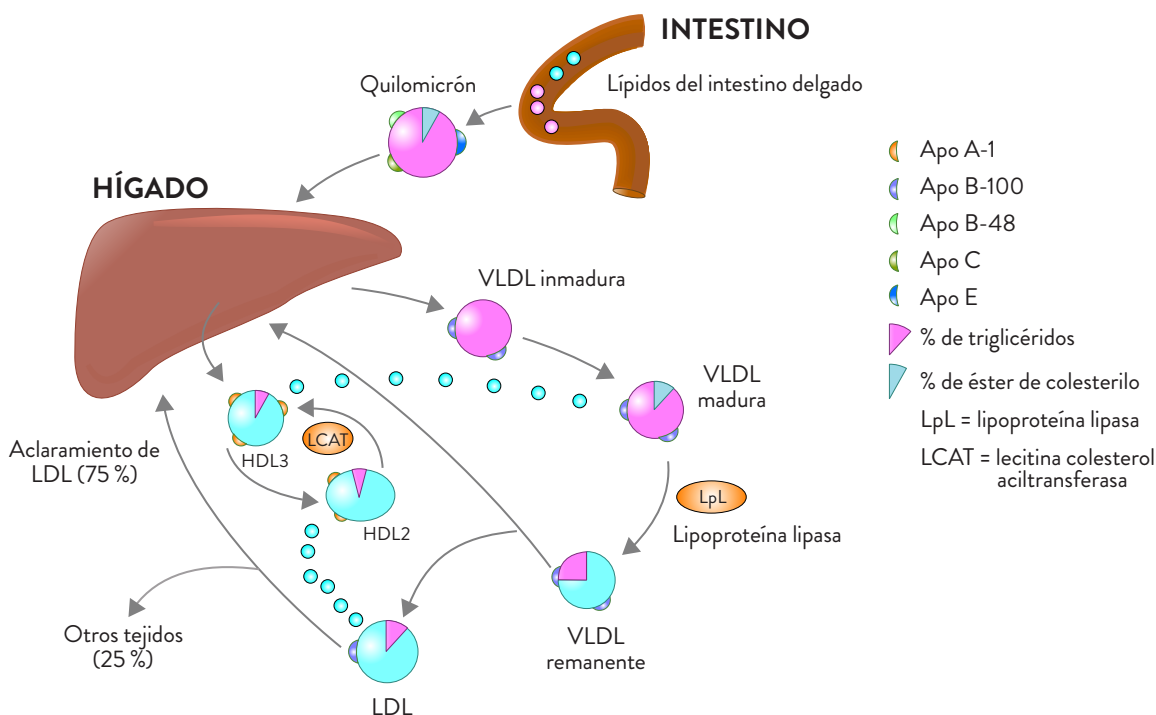


Figura 7-3: Metabolismo de las lipoproteínas.

El colesterol se transporta en la sangre mediante partículas de lipoproteína (complejos de proteína, ácido graso, colesterol y ésteres de colesterol). Los niveles elevados de dos de estas lipoproteínas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Un tercer tipo, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se asocia con una disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares.

$$\text{Colesterol total} = \text{Colesterol HDL} + \text{Colesterol LDL} + \text{Colesterol VLDL}$$

El perfil lipídico incluye una serie de pruebas que se utilizan para determinar las cantidades relativas de colesterol asociadas a las diferentes partículas de lipoproteína. El lipidograma incluye:

Colesterol total

- HDL-cholesterol (HDL-C)
- Triglycerides
- LDL-cholesterol (LDL-C)

Según las investigaciones epidemiológicas y los ensayos clínicos, la cantidad de C-LDL es el factor pronóstico de lipoproteínas más potente del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El riesgo de enfermedad y la terapia de reducción del nivel de colesterol se centran en el C-LDL. El C-LDL con frecuencia es un valor calculado en función de la fórmula:

Cuando los lípidos se miden en mg/dl:	C-LDL calculado = Colesterol total – C-HDL – triglicéridos/5
Cuando los lípidos se miden en mmol/l:	C-LDL calculado = Colesterol total – C-HDL – triglicéridos/2,2

En el cálculo de LDL, se asume que los triglicéridos (TG) medidos en la muestra se asocian con VLDL y que no hay quilomicrones presentes. El uso de una muestra de sangre en ayunas garantiza que no aparecen TG de quilomicrones. El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante un mínimo de ocho horas antes de la extracción de la muestra de sangre.

La prueba de LDL directa es una prueba que mide las LDL directamente sin necesidad de cálculo y sin necesidad de ayuno. Esta prueba es especialmente útil para la evaluación del C-LDL en niños y en aquellos pacientes diabéticos que no pueden ayunar de forma segura durante las 8-12 horas recomendadas sin riesgo de hipoglucemia.

Objetivos típicos de colesterol LDL*

- <160 mg/dl (4,13 mmol/l) para personas con uno o ningún otro factor de riesgo
- <130 mg/dl (3,36 mmol/l) para personas con dos o más factores de riesgo
- <100 mg/dl (2,59 mmol/l) para personas con enfermedad cardíaca o diabetes

*En el tercer informe del grupo de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) se puede encontrar más información sobre las directrices de tratamiento y valores objetivo. Consulte www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial (PA >140/90 mmHg o con medicación antihipertensora)
- Nivel bajo de colesterol HDL (<40 mg/dl)
- Antecedentes familiares de insuficiencia cardíaca congestiva prematura (en varones con parentesco de primer grado, cardiopatía coronaria <55 años; en mujeres con parentesco de primer grado, cardiopatía coronaria <65 años)
- Edad (varones >45 años; mujeres >55 años)

Nota: Niveles de colesterol HDL >60 mg/dl se consideran un factor de riesgo «negativo»; su presencia elimina un factor de riesgo del recuento total.

PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD (HS-CRP)

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) es una prueba que se utiliza para medir los valores de CRP que serían imposible de detectar con una prueba de CRP estándar. La CRP es una proteína de fase aguda que se sintetiza en el hígado como respuesta a la inflamación. Su nivel está elevado en enfermedades y lesiones inflamatorias aunque es indetectable en individuos sanos. La prueba de la hs-CRP es capaz de medir los niveles de CRP en personas sanas y distinguir a aquellas cuyos niveles están en la parte alta del rango normal de las que están en la parte baja. Los estudios han demostrado que aquellos individuos cuyos niveles de hs-CRP están en la parte alta del rango normal presentan un mayor riesgo de ataque al corazón que aquellos cuya CRP está en la parte baja del rango normal.

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST) Y ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT)

Muchos tratamientos farmacológicos para reducir el nivel de colesterol (especialmente aquellos que utilizan fármacos denominado estatinas) tienen como objetivo el hígado, que es la fuente de la mayoría del colesterol en circulación. Estos fármacos pueden afectar negativamente al hígado. En los pacientes que reciben tratamiento con fármacos que reducen el nivel de colesterol, a menudo se analizan las enzimas hepáticas, como AST o ALT, para asegurarse de que los fármacos no están provocando daños hepáticos.

ATAQUE AL CORAZÓN (INFARTO DE MIOCARDIO, IM)

Los infartos de miocardio se producen cuando el flujo sanguíneo hacia el músculo cardíaco se ve reducido o bloqueado por el estrechamiento de las arterias coronarias debido a la placa aterosclerótica o al bloqueo debido a un coágulo (procedente de la placa en otra parte de la circulación) en una arteria coronaria. La consiguiente falta de oxígeno provoca el daño o la muerte de las células cardíacas y la liberación del contenido celular a la circulación. Estos componentes se pueden medir en pruebas de laboratorio para confirmar la aparición de un infarto de miocardio.

PRUEBAS QUE REFLEJAN EL INFARTO DE MIOCARDIO

PRUEBA (NOMBRES ALTERNATIVOS)	DESCRIPCIÓN	OBJETIVO Y FRECUENCIA DE LAS PRUEBAS
Troponin (Troponin I, Troponin T)	Las troponinas son proteínas que se encuentran en las células del músculo cardíaco y se liberan a la circulación cuando las células están dañadas	Se utilizan en el diagnóstico de un ataque al corazón o infarto de miocardio (IM) agudo; las pruebas se repiten cada 6-8 horas durante varios días; la troponina permanece elevada hasta 10 días después del IM
Myoglobin	Proteína que aparece en todos los tejidos musculares; se libera a la circulación cuando se daña cualquier músculo	Sube a las pocas horas de un ataque al corazón, aunque de manera inespecífica y puede elevarse con cualquier lesión muscular; en ocasiones su ausencia se utiliza para descartar un IM
CK, CK-MB	Enzima que aparece en muchos tejidos diferentes en varios formatos: La CK-MM es una forma muscular, la CK-BB es una forma cerebral y la CK-MB es principalmente una forma cardíaca, aunque aparece también en algunos otros tejidos	CK y CK-MB pueden utilizarse para el diagnóstico del IM según una elevación y descenso característicos de los niveles de CK-MB durante un periodo de aproximadamente 12 horas a dos días después del IM; se han sustituido en su mayor parte por el uso de troponina, que es una prueba más sensible y específica para el daño del tejido cardíaco; la CK-MB se puede utilizar en el diagnóstico de un segundo IM cuando los niveles de troponina siguen estando elevados desde un IM previo

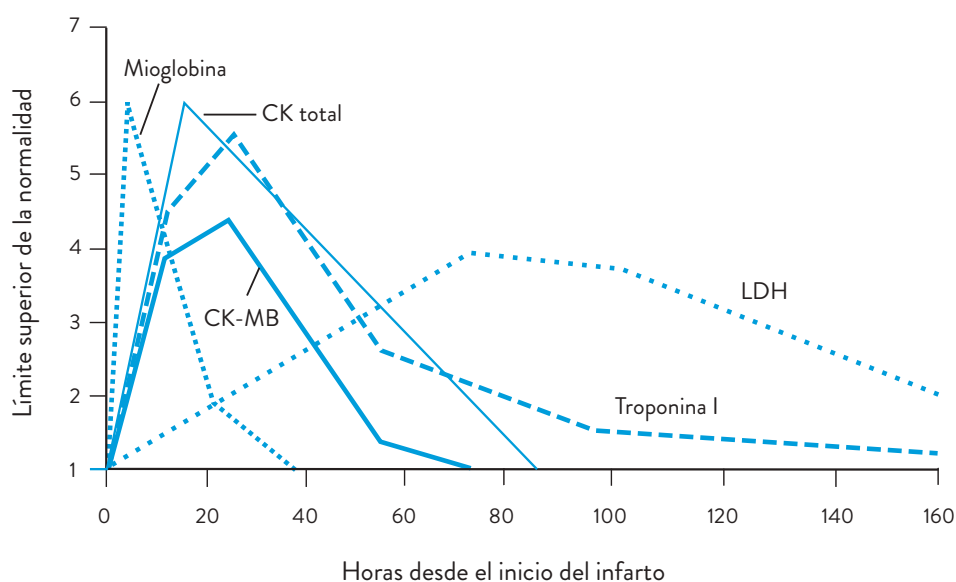


Figura 7-4: Cambios en los marcadores cardíacos tras el infarto de miocardio (IM).

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

El músculo cardíaco puede resultar dañado tras un IM agudo, debido a un sobreesfuerzo al intentar bombear la sangre a través de arterias estenosadas, debido a defectos congénitos y a toxinas o infecciones. Estos daños pueden dar lugar a una disminución de la función cardíaca, engrosamiento de las paredes de las cámaras del corazón y una incapacidad generalizada para continuar bombeando las cantidades adecuadas de sangre. La afección resultante se denomina insuficiencia cardíaca congestiva. Esta lleva a la acumulación de líquido en los pulmones y en los tejidos (edema), disnea y fatiga.

BNP y NT-proBNP: el tejido cardíaco produce una hormona denominada péptido natriurético tipo B (BNP) que ayuda a regular el volumen de sangre y la función cardíaca. En la insuficiencia cardíaca congestiva, el exceso de BNP se secreta a menudo en la circulación y se puede medir para reflejar el grado de estrés sobre el músculo cardíaco. El BNP se sintetiza como una molécula precursora denominada pro-BNP, que a continuación se escinde en dos partes: una parte inactiva denominada NT-proBNP y otra parte activa denominada BNP. Normalmente, en las pruebas de laboratorio se miden BNP o NT-proBNP.

ENFERMEDADES TIROIDEAS

La glándula tiroides, una pequeña glándula situada en la garganta, produce dos hormonas, la tiroxina (T₄) y la triyodotiroxina (T₃), que controlan el metabolismo energético en el tejido. El hipotálamo detecta cantidades bajas de T₃ y T₄ en circulación, produciendo la hormona liberadora de tirotropina (TRH) que, a su vez estimula la glándula pituitaria para producir la tirotropina (TSH), que estimula la producción de T₃ y T₄ por el tiroides. Este sistema de retroalimentación elaborado garantiza un metabolismo energético apropiado.

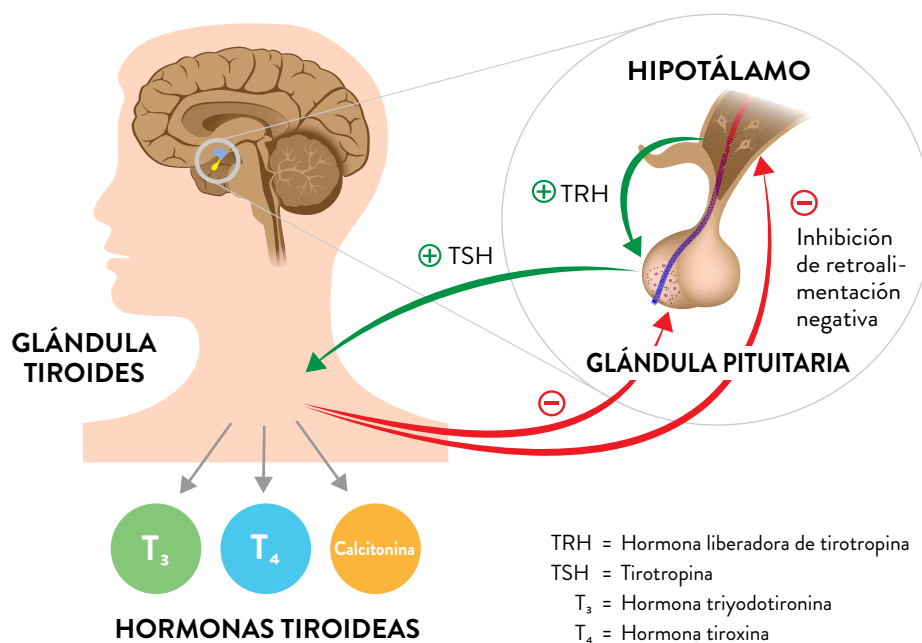
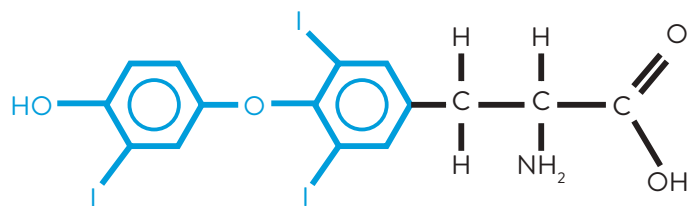
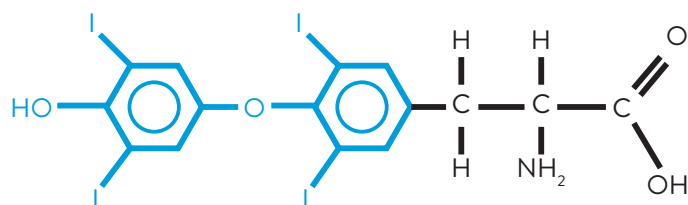


Figura 7-5: Regulación de la función tiroidea.



3', 3, 5-Triyodotironina, T₃



3', 5', 3,5-Tetrayodotironina
Tiroxina, T₄

Figura 7-6: Enfermedad tiroidea.

El **hipotiroidismo** se define como una baja actividad de la glándula tiroides. Esto tiene como resultado una afección en la que el metabolismo se ralentiza. El hipotiroidismo provoca síntomas como fatiga, aumento de peso, xerosis, caída del cabello y escalofríos debido a una mala regulación de la temperatura corporal.

El **hipertiroidismo** se define como una actividad excesiva de la glándula tiroidea. Se trata de una afección en la que el metabolismo se acelera. El hipertiroidismo provoca pérdida de peso, aumento de la frecuencia cardíaca, dificultad para dormir y ansiedad.

TIROTROPINA (TSH)

La TSH se mide normalmente como prueba de detección para la función tiroidea. Si la TSH está fuera del intervalo de referencia normal, pueden solicitarse pruebas para T4 y/o T3 para evaluar la función tiroidea. Puesto que T4 y T3 circulan ambas con la mayoría de la hormona unida a una proteína transportadora (globulina fijadora de tiroxina), una prueba de laboratorio puede medir la cantidad total de hormona (T4 total o T3 total) o solo la porción no unida o libre (T4 libre y T3 libre). La porción libre es la parte biológicamente activa y a menudo se prefiere a la total ya que la total puede verse afectada por enfermedades no tiroideas que afectan a las concentraciones de proteína fijadora. El método habitual para detectar la enfermedad tiroidea es realizar una prueba de TSH. Si el resultado es anómalo, se realiza una prueba de T4 libre.

En la siguiente tabla se identifica cómo los resultados de estas pruebas se utilizan a menudo para identificar posibles problemas.

TSH	T4 O T4 LIBRE	T3 O T3 LIBRE	INTERPRETACIÓN
Alta	Normal	Normal	Hipotiroidismo leve (subclínico)
Alta	Baja	Baja o normal	Hipotiroidismo
Baja	Normal	Normal	Hipertiroidismo leve (subclínico)
Baja	Alta o normal	Alta o normal	Hipertiroidismo
Baja	Baja o normal	Baja o normal	Enfermedad no tiroidea

Las pruebas de TSH también se utilizan para monitorizar el tratamiento del hipotiroidismo y garantizar que la dosis es adecuada.

ANEMIA, HIERRO Y NUTRICIÓN

La anemia es una afección en la que las cantidades de hemoglobina y glóbulos rojos en circulación son bajas. Las anemias puede estar causadas por una gran variedad de condiciones tales como:

- Pérdida de sangre: pérdida de sangre debida a la menstruación en mujeres, sangrado de un tumor de colon, donación de sangre o hemólisis intravascular que agotan los depósitos de hierro necesarios para la síntesis de nuevos glóbulos rojos
- Deficiencia alimentaria: ya sea una dieta deficiente en nutrientes o un problema de absorción de hierro en el intestino pueden provocar una deficiencia de hierro
- Eritropoyetina (EPO) inadecuada: puede que el riñón no produzca EPO, hormona importante que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea

Las pruebas para evaluar la anemia intentan identificar la causa. Los recuentos y el tamaño de los glóbulos rojos se evalúan normalmente en la sección de hematología del laboratorio como parte de la detección de las anemias. Algunas de las pruebas de bioquímica clínica que son importantes en la evaluación de las anemias y estado del hierro son:

HIERRO

El hierro es un nutriente necesario que se incorpora al complejo denominado hemo que es el grupo fijador de oxígeno en los glóbulos rojos (parte de la hemoglobina) y los músculos (parte de la mioglobina), así como numerosas enzimas importantes en varias células y tejidos. Se pierden aproximadamente 12 miligramos de hierro cada día como resultado de la degradación de las moléculas que contienen hierro. Es necesario sustituir el hierro perdido mediante el hierro de la dieta para mantener cantidades suficientes de este metal para la producción del grupo hemo, de hemoglobina, glóbulos rojos y otras moléculas importantes.

TRANSFERRINA

La transferrina es una proteína transportadora que transporta el hierro en la circulación. Cada molécula de transferrina es capaz de transportar dos átomos de hierro por lo que la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) se determina por la cantidad de transferrina presente. El número de sitios libres en la transferrina que pueden unir hierro adicional se denomina capacidad latente de fijación de hierro (UIBC). Tanto TIBC como UIBC se pueden medir en el laboratorio de bioquímica.

FERRITINA

La ferritina es una proteína de almacenamiento que se une al hierro y lo almacena en los tejidos, principalmente en el hígado. Parte de la ferritina circula en sangre. Su nivel en sangre se utiliza como marcador indirecto de la cantidad de ferritina en el interior de las células.

ENFERMEDAD	HIERRO	TIBC	UIBC	FERRITINA
Deficiencia de hierro	Bajo	Alta	Alta	Baja
Enfermedad crónica	Bajo	Baja	Baja a normal	Normal a alta
Desnutrición crónica	Bajo	Baja	Baja a normal	Baja a normal
Hemocromatosis o sobrecarga de hierro	Alto	Baja	Baja	Alta

ÁCIDO FÓLICO (FOLATO) Y VITAMINA B₁₂ (COBALAMINA)

Dos vitaminas, ácido fólico y B₁₂, son cruciales para la formación de glóbulos rojos normales. Si una o ambas se encuentran a niveles bajos, no se producirán cantidades suficientes de glóbulos rojos y se desarrollará anemia. En el embarazo, son necesarias cantidades adicionales de B₁₂ y, especialmente, folato para el feto en desarrollo, por lo que se a las mujeres embarazadas que tomen cantidades adicionales de folato. Muchos alimentos como el pan, semillas y cereales están enriquecidos con ácido fólico. A menudo se realizan análisis de los niveles en sangre de estas dos vitaminas para asegurarse de que se están en las cantidades adecuadas. Si no es así, se buscarán las causas de las deficiencias. Algunas causas son enfermedades de absorción como enfermedad celíaca o deficiencia de factor intrínseco, una proteína que estimula la absorción de la vitamina B₁₂ en el intestino.

HAPTOGLOBINA

La haptoglobina es una proteína que se une al grupo hemo tras la degradación de las proteínas que contienen hemo. Cuando un proceso hemolítico provoca una destrucción excesiva de glóbulos rojos y de hemoglobina, el exceso de grupos hemo se une a la haptoglobina. El complejo hemo-haptoglobina es captado y destruido por el hígado. Este proceso lleva a una disminución del nivel de haptoglobina, que puede ser indicativo de anemia debida a un proceso hemolítico.

EPO

La eritropoyetina (EPO) es una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos. La EPO se produce en el riñón en respuesta a la detección de un transporte bajo de oxígeno y a la necesidad de más glóbulos rojos. En las enfermedades renales, la producción de EPO es deficiente. Una prueba de EPO pueden ayudar a identificar las anemias que son resultado de una producción insuficiente de EPO por parte de los riñones.

FUNCIÓN RENAL

Los riñones filtran la sangre para eliminar productos de desecho y toxinas y transferirlas a la orina para su eliminación. Cuando los riñones no funcionan correctamente se producen dos tipos de problemas:

1. Las toxinas y los productos de desecho que deberían filtrarse de la sangre a la orina no lo hacen, y se encuentran en altas concentraciones en la sangre. Dos ejemplos de estos productos son la creatinina y el nitrógeno uréico (BUN).
2. Sustancias de la sangre que no se deberían filtrarse a la orina, sino que deberían ser devueltas por el riñón, se escapan en la orina, lo que provoca altos niveles en orina y bajos niveles en sangre. Un ejemplo de esto es la proteína albúmina.

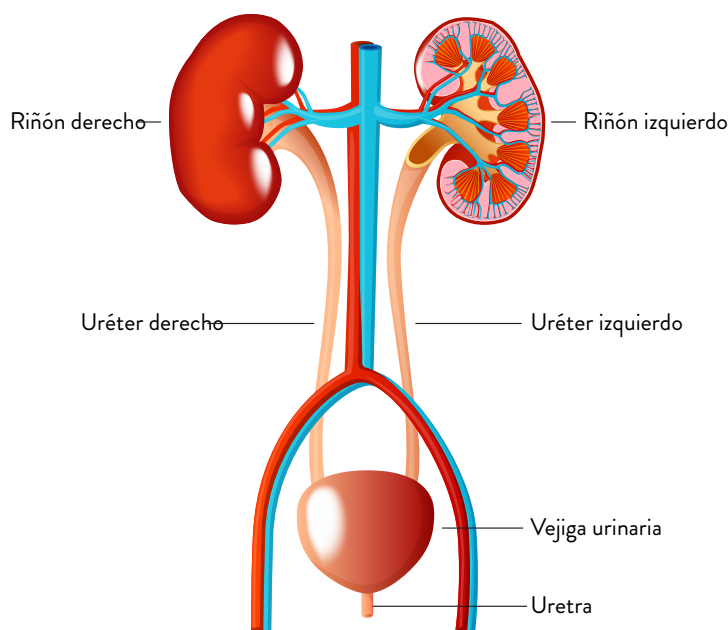


Figura 7-7: El riñón.

El proceso de filtración renal tiene lugar en regiones estructurales denominadas glomérulos y la filtración se evalúa a menudo mediante un concepto denominado tasa de filtración glomerular o TFG. La TFG se expresa como el volumen de plasma sanguíneo aclarado de una sustancia específica por minuto. Pueden utilizarse varias sustancias distintas para determinar la TFG, aunque la más frecuente es la creatinina.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La enfermedad renal crónica es un daño a los riñones durante un periodo de tiempo debido a enfermedades como la diabetes o una lesión física real. Si los riñones se lesionan, se ve comprometida su función normal de filtrado de las sustancias de desechos y puede producirse una insuficiencia renal.

En las primeras fases de la ERC, los síntomas pueden ser imperceptibles y la mayoría de pacientes con ERC vivirán sus vidas durante años sin saber que padecen esta enfermedad. Pero, si la función renal sigue comprometida, podrán hacerse más evidentes síntomas como náuseas, hinchazón, aumento de la presión arterial y disminución del apetito.

La buena noticia es que se puede identificar a los pacientes con ERC de forma precoz con pruebas sencillas de laboratorio. Las complicaciones de la ERC se pueden gestionar y tratar, evitando así la insuficiencia renal y la diálisis de por vida y, finalmente, el trasplante de riñón. La ERC se puede dividir en cinco fases. Los médicos, con la ayuda de algunas pruebas de laboratorio clave, pueden determinar la fase en la que se encuentra el paciente.

TFG Y FASE DE LA ENFERMEDAD RENAL

FASE	DESCRIPCIÓN	TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (TFG)
Ninguna	Función renal normal	90 o superior
1	Daño renal (p. ej., proteína en la orina) con TFG normal	90 o superior
2	Daño renal con leve disminución de la TFG	60 a 89
3	Disminución moderada de la TFG	30 a 59
4	Reducción grave de la TFG	15 a 29
5	Insuficiencia renal	Menos de 15

Las pruebas de laboratorio utilizados con frecuencia para evaluar y diagnosticar la ERC son: creatinina, aclaramiento de creatinina, TFG, albúmina, nitrógeno uréico en sangre, calcio, dióxido de carbono, cloruro, cistatina C, fósforo, potasio y sodio.

ACLARAMIENTO DE CREATININA

El aclaramiento de la creatinina requiere una recogida de orina minuciosa programada para poder medir la cantidad de creatinina excretada durante un periodo de tiempo conocido. Esto va acompañado de una muestra de sangre extraída al principio o al final del periodo de recogida de orina para medir la concentración en plasma.

$$\text{TFG} = \frac{\text{concentración de creatinina en orina} \times \text{tasa de diuresis en ml/min}}{\text{Concentración de creatinina en plasma}}$$

Si se excreta 1 gramo de creatinina por litro de orina (1000 mg/l o 100 mg/dl) en un periodo de 24 horas (1440 min) y la concentración de creatinina en plasma es de 0,7 mg/dl la TFG sería:

$$\text{TFG} = \frac{100 \text{ mg/dl} \times 1000 \text{ ml/1440 min}}{0,7 \text{ mg/dl}} = 99 \text{ ml/min}$$

En adultos, la TFG puede oscilar entre 50 y 150 ml/min, presentando las personas más jóvenes los valores más altos y las personas de mayor edad los valores más bajos.

La recogida de una muestra de orina programada con precisión es a menudo problemática. Las muestras mal obtenidas o mal programadas pueden introducir errores en la determinación de la TFG.

TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA (TFGe)

Para evitar problemas en la recogida de una muestra de orina, la TFG se calcula mediante una fórmula derivada empíricamente. Hay muchas fórmulas diferentes que calculan la TFG estimada a partir de la creatinina plasmática medida. Estas fórmulas pueden variar en cuanto a cómo tienen en cuenta factores como la edad, el tamaño corporal, el sexo y la raza. No se ha adoptado ninguna fórmula única de forma universal. El valor estimado de este cálculo se designa TFGe por TFG estimada.

La TFG puede medirse con exactitud mediante el análisis en muestras de orina de 24 horas de diversos marcadores endógenos y exógenos que se filtran libremente por el glomérulo. No obstante, la TFG medida es difícil y no se suele realizar en los laboratorios clínicos. La TFGe es un medio para identificar a los pacientes antes de que la función renal se vea gravemente afectada de modo que se pueda iniciar tratamiento para evitar la enfermedad renal terminal (ERT), lo que requiere diálisis renal o trasplante de riñón. La TFGe no es tan exacta como la TFG medida, quizás aproximadamente $\pm 30\%$ del valor real, pero es mucho más fácil y cómoda de calcular. La antigua fórmula de Cockcroft-Gault, $C_{Cr} = ([140 - \text{edad}] \times \text{peso}) / (72 S_{Cr}) \times 0,85$ (para mujeres), data de la década de los 70 y todavía la utilizan los farmacéuticos para calcular la dosis de fármaco. Se ha sustituido por la fórmula MDRD (modificación de la dieta en la enfermedad renal):

$$TFGe = 175 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ para mujeres}) \times (1,210 \text{ para negros})$$

La fórmula MDRD original para la TFGe utiliza el factor «186» en lugar de «175» y se basa en un ensayo de creatinina que carece de estandarización óptima. La mayoría de los ensayos de creatinina actuales se ha reestandarizado y son trazables a un nuevo material de referencia secundario basado en suero (SRM 967) y un método de referencia estándar, LC-IDMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas por dilución isotópica). Es importante saber si la prueba de creatinina utilizada por un laboratorio está estandarizada para garantizar que se utiliza la versión correcta de la ecuación MDRD para la TFGe. Normalmente se conoce el sexo de los pacientes, por lo que puede utilizarse de forma apropiada el factor de corrección para mujeres (que tienen menos masa muscular que los hombres y valores de creatinina más bajos). El grupo étnico de los pacientes no siempre se conoce o está claro, por lo que se recomienda que se notifiquen dos TFGe, una con y otra sin la corrección para el origen étnico negro, de manera que el médico pueda seleccionar la más adecuada para un paciente determinado. El factor de origen étnico negro se utiliza porque, en general, los negros tienen más masa muscular y valores de creatinina más altos que la raza blanca. Se están realizando estudios para perfeccionar la ecuación MDRD y hacerla adecuada a pacientes pediátricos y geriátricos, y también se han sugerido otras ecuaciones para la TFGe. La ecuación MDRD se aplica a adultos de 18-70 años de edad.

Algunos estudios recientes han indicado que el cálculo de la TFGe con cistatina C en lugar de creatinina, o además de creatinina, es más precisa para determinadas poblaciones de pacientes, como las personas de edad avanzada o los niños en los que los valores de creatinina pueden verse afectados por la edad y el sexo. Parece que la cistatina C se ve menos afectada por la edad y el sexo y es un buen indicador de la filtración renal.

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 7

1. ¿Cuál de las siguientes pruebas es el mejor para controlar la glucosa a lo largo de un periodo de 8-12 semanas?
 - ☐ A Glucose
 - ☐ B Urine microalbumin
 - ☐ C Hemoglobin A1c
 - ☐ D Haptoglobin
2. La partícula de lipoproteína que se utiliza para determinar un mayor riesgo de arteriopatía coronaria y determinar y monitorizar el tratamiento del colesterol alto es:
 - ☐ A HDL
 - ☐ B LDL
 - ☐ C Apolipoproteína A
 - ☐ D Quilomicrones
3. ¿Qué prueba es la más específica para el infarto de miocardio?
 - ☐ A LDH
 - ☐ B CK
 - ☐ C Troponin
 - ☐ D Myoglobin
4. Si el valor de la prueba de detección de TSH es alto, ¿qué prueba es probable que se solicite a continuación?
 - ☐ A Cholesterol
 - ☐ B Free T4
 - ☐ C Ferritin
 - ☐ D Glucose
5. ¿En qué afección será más alta la TIBC?
 - ☐ A Hemocromatosis
 - ☐ B Enfermedad crónica
 - ☐ C Malnutrición
 - ☐ D Deficiencia de hierro
6. Cuando los riñones no filtran la sangre adecuadamente y no pueden deshacerse del material de desecho, ¿cuál de estos resultados analíticos sería más probable?
 - ☐ A TFG = 100 ml/min
 - ☐ B Niveles altos de creatinina en sangre
 - ☐ C Niveles altos de albúmina en sangre
 - ☐ D Niveles bajos de BUN en sangre

SECCIÓN 8

UNIDADES DE MEDIDA

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Una vez completada esta sección, serás capaz de:

- Identificar diferentes tipos de unidades para informar de las concentraciones de analito
- Convertir las unidades desde unidades convencionales al Sistema Internacional (SI)

CONCEPTOS CLAVE

1. Las concentraciones se miden en cantidad de sustancia por volumen de solución.
2. Las concentraciones pueden basarse en la masa, el número de moléculas o la actividad.
3. Normalmente, los laboratorios utilizan una de las dos convenciones métricas para informar sobre las concentraciones de analitos.

Para mediciones cuantitativas de la concentración, como las que se realizan habitualmente en un laboratorio de bioquímica clínica, los resultados se expresan como valores numéricos y unidades.

Considere este ejemplo: 192 mg/dl de colesterol.

El valor numérico, 192 mg en el ejemplo, representa la cantidad de sustancia (colesterol). La unidad de volumen, el decilitro (dl) en el ejemplo, identifica la cantidad de líquido que contiene la sustancia. Entre otras unidades importantes se incluyen el periodo de tiempo para la recogida de la muestra, el paso óptico de la cubeta utilizado para las mediciones ópticas y la temperatura a la que se realiza el análisis.

Los análisis cualitativos, aunque notificados sin unidades, se basan en un valor umbral que se define mediante una concentración. Los resultados positivos del análisis para estas muestras se notifican con la concentración de analito igual o superior al valor umbral. Los resultados negativos del análisis para estas muestras se notifican con la concentración de analito inferior al valor umbral. Las pruebas de detección de drogas son un ejemplo de este tipo de prueba.

El lector debe consultar el apéndice B: referencias para obtener información más detallada sobre estos temas, especialmente *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7ª edición, 2015, y el sitio web de la Agencia Internacional de Pesos y Medidas (BIPM) www.bipm.org.

En bioquímica clínica, las unidades tradicionalmente son unidades métricas. En la siguiente tabla se identifican algunas unidades que se utilizan habitualmente en el cálculo o en la notificación de los resultados del laboratorio.

TIPO DE MEDIDA	UNIDAD BÁSICA (ABREVIATURA)	OTRAS MEDIDAS DE LA UNIDAD BÁSICA (ABREVIATURA)	RELACIÓN CON LA UNIDAD BÁSICA
Masa del analito o de solución que se analiza	Gramo (g)	Kilogramo (kg) Miligramo (mg) Microgramo (μg) Nanogramo (ng)	1000 gramos 0,001 o 10^{-3} gramos 10^{-6} gramos 10^{-9} gramos
Moléculas de analito	Moles (mol) [un mol se define como $6,02 \times 10^{23}$ moléculas]	Milimoles (mmol) Micromoles (μmol) Nanomoles (nmol)	0,001 o 10^{-3} moles 10^{-6} moles 10^{-9} moles
Volumen de solución	Litro (l)	Decilitro (dl) Mililitro (ml) Microlitro (μl)	0,1 o 10^{-1} litros 10^{-3} litros 10^{-6} litros
Tiempo	Hora (h)	Minuto (min) Segundo (s)	1/60 de una hora 1/60 de un minuto
Actividad enzimática	Unidad internacional (UI) Katal (kat)	MiliUI (mUI) MicroUI (μUI) Milikatal (mkat) Microkatal (μkat)	10^{-3} UI 10^{-6} UI 10^{-3} kat 10^{-6} kat
Temperatura	Grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$)		
Longitud	Metro (m)	Centímetro (cm) Milímetro (mm) Micrómetro (μm)	10^{-2} metros 10^{-3} metros 10^{-6} metros

Normalmente se usan dos sistemas diferentes de unidades. En EE. UU., el sistema de notificación de resultados utilizados con más frecuencia emplea lo que se denomina unidades convencionales. A nivel internacional, en la mayoría de los demás países se utiliza una convención denominado Sistema Internacional o unidades SI.

MOLES FRENTE A MASA

Para algunos analitos frecuentes, las dos convenciones difieren en la elección de masa frente a moles para expresar la cantidad de sustancia. En estos casos, los dos sistemas de unidades pueden convertirse fácilmente usando el peso molecular del analito. Los moles de analito multiplicados por el peso molecular proporcionan los gramos. Los gramos de analito divididos por el peso molecular proporcionan los moles. Los factores de conversión se basan en el peso molecular y en un multiplicador (algún factor de 10) para ajustar las unidades del analito y el volumen de referencia.

A continuación se muestra un ejemplo de conversión de unidades convencional de glucosa (mg/dl) al SI (mmol/l). Se utiliza el peso molecular para convertir mg en mmol y se necesita un factor de 10 para convertir la concentración en decilitros a litros.

$$\frac{100 \text{ mg de glucosa}}{\text{dl}} \times \frac{1 \text{ mol}}{180 \text{ gramos (PM de la glucosa)}} = \frac{0,55 \text{ milimoles de glucosa}}{\text{dl}}$$

$$\frac{0,55 \text{ mmol de glucosa}}{\text{dl}} \times \frac{10 \text{ dl}}{1} = \frac{5,5 \text{ mmol de glucosa}}{1}$$

$$\text{Por tanto, el factor de conversión es } \frac{1 \text{ g}}{180 \text{ g/mol}} \times \frac{10 \text{ dl}}{1} = 0,055$$

En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de pruebas donde las unidades convencionales y SI difieren debido al uso de masa o moles para informar de la concentración del analito.

ANALITO QUE SE ANALIZA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	PESO MOLECULAR O ATÓMICO	FÓRMULA DE CONVERSIÓN DE UNIDADES CONVENCIONALES A SI
Bilirubin	mg/dl	μmol/l	585	$17,1 \times \text{mg/dl} = \mu\text{mol/l}$
Calcium	mg/dl	mmol/l	40	$0,25 \times \text{mg/dl} = \text{mmol/l}$
Cholesterol	mg/dl	mmol/l	386	$0,0259 \times \text{mg/dl} = \text{mmol/l}$
Creatinine	mg/dl	μmol/l	113	$88,4 \times \text{mg/dl} = \mu\text{mol/l}$
Glucose	mg/dl	mmol/l	180	$0,055 \times \text{mg/dl} = \text{mmol/l}$

ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Las enzimas son catalizadores que acelerar las reacciones químicas. La actividad enzimática es un reflejo de lo rápido que se produce la reacción en presencia de una enzima. Cuanto menor sea la cantidad de enzima presente, más lenta será la reacción. Cuanto mayor sea la cantidad de enzima presente, más rápida será la reacción. Si la misma reacción tiene lugar dos veces más rápido utilizando el suero de un paciente en lugar del de otro paciente, se dice que el primer paciente tienen el doble de actividad enzimática en su sangre que el segundo.

La actividad enzimática, que se expresa en términos de velocidad de una reacción química catalizada, se mide como número de moles del compuesto químico inicial (denominado sustrato) que se convierte en producto en un tiempo dado (por segundo o por minuto).

En las dos convenciones de notificación, hay disponibles opciones diferentes para expresar la velocidad de conversión del sustrato.

Convencional	Unidad de enzima (U)	$\mu\text{mol}/\text{min}$
SI	Katal (kat)	mol/s

Conversión de: $1 \mu\text{mol}/\text{min}$ a mol/s

$$\frac{1 \mu\text{mol}}{\text{min}} \times \frac{1 \text{ mol}}{10^6 \mu\text{mol}} \times \frac{1 \text{ min}}{60 \text{ s}} = 1,7 \times 10^{-8} \text{ mol/s o kat o } 0,017 \mu\text{kat}$$

Si una enzima es capaz de actuar sobre una gran variedad de sustratos diferentes, convirtiéndolos en diferentes formas químicas, se puede utilizar cualquiera de estos sustratos para comprobar la actividad de la enzima. Las condiciones de reacción (como temperatura y pH) utilizadas para medir la conversión del sustrato en producto afectarán a la velocidad de conversión. Habitualmente, temperaturas más altas dan lugar a reacciones más rápidas. Los cambios en el pH pueden afectar a la actividad enzimática, con un pH en particular que promueve una actividad óptima y otros que ralentizan las reacciones. Por tanto la notificación de una actividad enzimática depende en gran medida de todos los detalles específicos de la reacción y condiciones de reacción. En consecuencia, los valores numéricos de las actividades enzimáticas pueden variar enormemente entre los diferentes laboratorios debido a las diferentes opciones de sustrato y condiciones de reacción. Se ha progresado en la estandarización de los ensayos enzimáticos mediante el uso de formulaciones óptimas de reactivos definidas en los métodos de referencia de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

Los ejemplos del efecto de las condiciones de reacción y la elección de las unidades en la notificación de la actividad enzimática demuestran que las unidades por sí solas no permiten la comparación de los valores procedentes de laboratorios diferentes.

ANALITO QUE SE ANALIZA	UNIDADES CONVENCIONALES	INTERVALO DE REFERENCIA	UNIDADES SI	INTERVALO DE REFERENCIA	FACTOR DE CONVERSIÓN AL SI
Enzyme A (Substrate X, 37°C)	UI/l	10-50	μkat/l	0,17-0,85	0,017
Enzyme A (Substrate X, 25°C)	UI/l	3-8	μkat/l	0,05-0,14	0,017
Enzyme B (Substrate Z, 37°C)	UI/l	20-35	μkat/l	0,34-0,60	0,017
Enzyme B (Substrate J, 37°C)	UI/l	100-300	μkat/l	1,7-5,1	0,017

Concepto importante: las actividades enzimáticas notificadas en las mismas unidades no pueden compararse si se analizan en diferentes condiciones de reacción.

ANALITOS QUE NO SE PUEDEN EXPRESAR EN TÉRMINOS DE MOLÉCULAS O MOLES

En ocasiones un analito no es una única molécula sino que puede representar a un grupo de moléculas heterogéneas con muchos pesos moleculares diferentes. Entre los ejemplos se incluyen las pruebas para la determinación de proteína total, que miden las diferentes proteínas de una muestra. No se puede utilizar un único peso molecular que refleje esta mezcla y la expresión en moles por litro no tendría sentido. En ocasiones, una molécula no tiene un peso molecular bien definido y es mejor notificarla como masa en lugar de moles de material. Entre los ejemplos se incluyen proteínas como el antígeno específico de la próstata, la proteína C reactiva y la alfa-fetoproteína, cuyos pesos moleculares no se han establecido bien. En estos casos, el sistema de notificación SI, como sistema convencional, utiliza un valor de masa para reflejar la cantidad de sustancia. Sin embargo, pueden existir diferencias en las unidades notificadas entre los dos sistemas como se muestra a continuación.

En la tabla siguiente se muestran ejemplos de analitos notificados en unidades de masa en el sistema convencional y el SI.

ANALITO QUE SE ANALIZA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	FACTOR DE CONVERSIÓN AL SI
C-reactive protein	mg/dl	mg/l	10
Alpha-fetoprotein	ng/ml	μg/l	1
Total protein	g/dl	g/l	10
Immunoglobulin M	mg/dl	mg/l	10

PREGUNTAS DE REPASO: SECCIÓN 8

1. ¿Cuál de las siguientes unidades se utiliza para notificar los resultados de la glucosa en un informe del laboratorio de bioquímica clínica?
 - A mg/dl
 - B onzas/l
 - C ml/l
 - D Todas las unidades son aceptables
2. ¿Cuál sería el valor de 150 mg/dl de glucosa notificado en unidades SI?
 - A 1,61 mmol/l
 - B 8,25 mmol/l
 - C 0,367 mmol/l
 - D Ninguno de los valores anteriores
3. Si el colesterol total es de 4,0 mmol/l, ¿cuál es el valor en unidades convencionales?
 - A 154 mg/dl
 - B 102 mg/dl
 - C 40 mg/dl
 - D Ninguno de los valores anteriores
4. Si la actividad enzimática de la LD es de 40 UI/l a 25 °C, ¿cuál es la actividad a 37 °C?
 - A 40 UI/l
 - B 59 UI/l
 - C 27 UI/l
 - D Imposible de determinar a partir de la información proporcionada

APÉNDICE

APÉNDICE A:
GLOSARIO DE TÉRMINOS

APÉNDICE B:
REFERENCIAS

APÉNDICE C:
RESPUESTAS CORRECTAS

APÉNDICE A: GLOSARIO DE TÉRMINOS

Absorbancia: cantidad de luz absorbida por el analito en una solución; la absorbancia es directamente proporcional a la concentración del analito.

Absorción atómica: método espectrofotométrico en el que el analito es un elemento (p. ej., Ca) y absorbe luz con una longitud de onda específica. La disminución de la intensidad de la luz que incide sobre el fotodetector se corresponde con un aumento de las concentraciones del analito.

Acidosis: estado de disminución de los compuestos básicos (alcalinos) y acumulación de compuestos ácidos en la sangre que provoca una disminución del pH.

Actividad enzimática: medida de la cantidad de actividad catalítica enzimática encontrada en una muestra; la concentración de enzima se suele expresar en términos de actividad en lugar de en unidades cuantitativas.

Adiposo: perteneciente o relativo al tejido graso del organismo; tejido rico en lípidos.

Alcalosis: estado de exceso de compuestos básicos (alcalinos) o pérdida de compuestos ácidos en la sangre que provoca un aumento del pH.

Aminoácido: ácido orgánico que es el bloque de construcción de las proteínas.

Analito: sustancia que se está midiendo (p. ej., glucosa, sodio, colesterol).

Anticuerpo: proteína inmunoglobulina producida por el sistema inmunitario del organismo como resultado de una estimulación antigénica.

Antígeno: sustancia extraña que induce una respuesta inmunitaria y la producción de anticuerpos.

Bilirrubina (ictericia): coloración amarillenta del plasma causada por la degradación de la hemoglobina que da lugar a la acumulación de bilirrubina.

Bilirrubinemia: bilirrubina circulante en la sangre.

Calibración: proceso de uso de calibradores (muestras con una concentración de analito conocida) para construir una curva de calibración utilizada para cuantificar la concentración del analito en muestras originales (de pacientes) desconocidas.

Catalizador: sustancia que acelera una reacción química, como una enzima en el organismo.

Catión: ion portador de carga positiva.

Complemento: grupo de proteínas séricas que producen efectos inflamatorias y lisis celular cuando se activan.

Concentración: cantidad de analito medido en una muestra procesada expresada de forma cuantitativa (p. ej., mg/dl, mmol/l).

Diabetes: enfermedad muy frecuente que afecta al control glucémico; las concentraciones de azúcar (glucosa) en sangre están anormalmente aumentadas debido a la incapacidad para producir o utilizar insulina.

Efectos de matriz: efecto de interferencias de la matriz de una muestra que provoca un falso aumento o disminución de un resultado analítico; las interferencias de matriz más frecuentes son hemólisis, ictericia y lipidemia.

Electrodo selectivo de iones (ESI): dispositivo potenciométrico utilizado para medir selectivamente electrolitos individuales, como Na, K y Cl.

Electrolitos: cationes (p. ej., Na, K) y aniones (Cl) medidos en las muestras.

Enfermedad cardiovascular (ECV): enfermedad del corazón y las arterias cardíacas debida a la acumulación de depósitos de lípidos u otras causas de insuficiencia cardíaca; se utiliza una gran variedad de analitos para detectar y controlar las ECV.

Enfermedad de Addison: insuficiencia suprarrenal crónica.

Enfermedad de Hodgkin: neoplasia maligna de las células linfoides, de origen incierto.

Enfermedad de Paget: enfermedad del esqueleto, con frecuencia familiar, que provoca un ablandamiento de los huesos.

Enzima: proteína que se encuentra en el organismo que actúa como catalizador y convierte el sustrato en producto.

Espectrofotometría: medición de la intensidad de la luz a distintas longitudes de onda.

GLOSARIO DE TÉRMINOS, CONTINUACIÓN

Estupefacientes: drogas ilegales (p. ej., LSD, cocaína) o fármacos con prescripción facultativa (p. ej., anfetaminas, opiáceos) que se utilizan con fines de esparcimiento.

Exactitud: capacidad de una prueba para obtener el valor objetivo conocido de una muestra; un análisis exacto muestra sesgo e imprecisión mínimas.

Extracelular: dicho de un componente, que se encuentra fuera de la célula.

Exudado: líquido que se escapa de un tejido o capilar, normalmente en respuesta a una inflamación o lesión.

Fase analítica: todos los procedimientos relacionados con el análisis de una muestra para un analito.

Fase posanalítica: todos los procedimientos relacionados con la manipulación de muestras y la comunicación de resultados tras la fase analítica (de análisis).

Fase preanalítica: todos los procedimientos relacionados con la obtención y manejo de las muestras que preceden a la fase analítica (de análisis).

Fotometría: medición de la intensidad de la luz a distintas longitudes de onda.

HDL (lipoproteínas de alta densidad): partículas de lipoproteínas que se encuentran en la sangre y están compuestas por una alta proporción de proteínas con pocos triglicéridos y colesterol, y se asocian con una reducción del riesgo de aterosclerosis.

Hemoglobina: proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno desde los pulmones a los tejidos.

Hemólisis: rotura de los glóbulos rojos y liberación de hemoglobina al plasma o suero.

Hemostasia: estado de equilibrio en el organismo entre la coagulación de la sangre y la lisis de los coágulos.

HIL: hemólisis, ictericia y lipidemia; las interferencias más frecuentes encontradas en muestras de sangre.

Homeostasis: estado de equilibrio del organismo.

Ictericia (bilirrubina): coloración amarillenta del plasma causada por la degradación de la hemoglobina que da lugar a la acumulación de bilirrubina.

Inmunoensayo: ensayo que se basa en una reacción antígeno-anticuerpo.

Intervalo de referencia: rango de concentración normal previsto para un analito en una población de pacientes; a menudo varía con la edad, el sexo u otros factores de partición.

Intracelular: dicho de un componente, que se encuentra en el interior de la célula.

LDL (lipoproteínas de baja densidad): partículas de lipoproteína que se encuentran en la sangre, compuestas por proteína, con pocos triglicéridos y alta proporción de colesterol, y que se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de aterosclerosis.

Ley de Beer: ecuación básica que relaciona la concentración del analito con la absorbancia espectrofotométrica.

Lipidemia: coloración lechosa del plasma debida al aumento de la acumulación de lípidos, normalmente triglicéridos.

Lípidos: analitos más frecuentes de colesterol y triglicéridos y compuestos relacionados, como ácidos grasos libres y lipoproteínas.

Líquido corporal: líquido que se encuentra en las cavidades o espacios del organismo (p. ej., líquido pleural, abdominal, pericárdico y sinovial).

Matriz: líquido biológico que se recoge y utiliza para el análisis de un analito (p. ej., sangre, orina) o la forma del líquido biológico que se está analizando (p. ej., suero, plasma).

Metabolitos: productos del anabolismo y el catabolismo; analitos originados mediante la síntesis (p. ej., glucosa, colesterol) o degradación (p. ej., creatinina, urea) en el organismo.

Método/metodología: principio o técnica de medición básico que se utiliza en un sistema analítico para realizar una prueba.

Monitorización de fármacos (MF): pruebas realizadas en fármacos habituales (p. ej., digoxina, teofilina, ácido valproico) para determinar si la concentración está en el rango terapéutico o bien por debajo o por encima de este (rango tóxico).

GLOSARIO DE TÉRMINOS, CONTINUACIÓN

Muestra original: tipo de líquido biológico en el que se encuentra el analito (p. ej., sangre, orina, LCR) o la forma en la que el líquido se analiza (p. ej., suero, plasma, sangre completa).

Muestra preparada: muestra tras la preparación para su análisis (p. ej., suero o plasma tras la centrifugación).

NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reducida.

Nefrótico: relacionado con enfermedades de los túbulos renales.

Neonato: se refiere al periodo inmediatamente posterior al nacimiento.

Orina: líquido de desecho producido por los riñones; segundo líquido corporal más frecuente después de la sangre utilizado para realizar análisis.

Perfil: grupo de pruebas relacionadas que se solicitan a la vez.

Placa: depósitos de lípidos en las arterias que provoca estenosis e causan enfermedades cardiovasculares.

Plasma: líquido transparente de color amarillo que se obtiene cuando la sangre se extrae en un tubo con anticoagulante; no se activan los factores de coagulación ni se forma el coágulo (normalmente un tubo de color morado, verde o azul claro).

Potenciometría: medición de la diferencia de potencial eléctrico entre dos electrodos en una célula electroquímica; metodología utilizada por un electrodo específico de ion.

Precisión: reproducibilidad de una prueba; capacidad para obtener valores cuantitativos muy similares cuando se repite el análisis de una muestra.

Presión osmótica: fuerza que mueve el agua u otro solvente a través de una membrana que separa una solución. Normalmente, el movimiento se produce desde la concentración más baja a la más alta.

Proteínas: moléculas proteicas de gran tamaño como albúmina e inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM).

Prueba: proceso general para detectar y medir un analito.

Rango de medición analítica (RMA): rango dinámico de valores para análisis (valores máximos y mínimos que se pueden medir en el aparato sin dilución o manipulación de la muestra).

Reactivo: mezcla química a la que se añade una muestra procesada para realizar un análisis.

Renal: relativo al riñón.

Sesgo: error observado en un método analítico; cuanto mayor es el sesgo, menor es la exactitud del análisis.

Síndrome de Cushing: hiperplasia suprarrenal causada por un adenoma de la glándula pituitaria.

Síndrome de Dubin-Johnson: defecto hereditario que afecta a la función hepática, caracterizado por niveles anormalmente elevados de bilirrubina conjugada.

Síndrome de Reye: encefalopatía rara, aguda y a menudo mortal de la infancia caracterizada por una inflamación aguda del cerebro; se produce con mayor frecuencia como consecuencia de la gripe e infecciones de las vías respiratorias superiores.

Suero: parte líquida del plasma que queda tras la eliminación del coágulo.

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe): estimación de la TFG usando un analito medido habitualmente, creatinina de cistatina C y una ecuación que se ajusta en función de varios factores que influyen en la TFG.

Título: cantidad de anticuerpo que se encuentra en una muestra como resultado de la exposición a un antígeno; normalmente se obtiene un título alto tras una respuesta inmunitaria y el título disminuye con el tiempo después de la exposición al antígeno.

Toxicología: análisis de fármacos o drogas.

Trazabilidad: anclaje de los calibradores de un método analítico a los materiales de referencia y/o a métodos de referencia reconocidos para garantizar la exactitud de los resultados; descrito por una cadena de trazabilidad metrológica.

Tubos de extracción: distintos tipos de dispositivos que se utilizan para extraer muestras de sangre; vidrio o plástico, con o sin anticoagulantes y/o separadores de gel.

Velocidad de reacción: describe la velocidad a la que una medición de detección cambia con el tiempo.

APÉNDICE B: REFERENCIAS

LIBROS DE TEXTO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA GENERAL

Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 7ª edición, editado por Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, y David E. Bruns. W. B. Saunders Company, Filadelfia, PA, 2015.

Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 20ª edición, editado por John Bernard Henry, Frederick R. Davey, Chester J. Herman, et al. Saunders, Filadelfia, PA, 2001.

Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation, 5ª edición, 2009. Editado por Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce y Steven Kazmierczak.

Clinical Diagnostic Technology – The Total Testing Process, 2003, Volumen 1: The Preanalytical Phase. Editado por Kory M. Ward-Cook, Craig A. Lehmann, Larry E. de Schoeff y Robert H. Williams.

Clinical Diagnostic Technology – The Total Testing Process, 2005, Volumen 2: The Analytical Phase. Editado por Kory M. Ward-Cook, Craig A. Lehmann, Larry E. de Schoeff y Robert H. Williams.

Clinical Diagnostic Technology – The Total Testing Process, 2006, Volumen 3: The Postanalytical Phase. Editado por Kory M. Ward-Cook, Craig A. Lehmann, Larry E. de Schoeff y Robert H. Williams.

Contemporary Practice in Clinical Chemistry, 2006. Edited by William Clarke and D. Robert Dufour.

Basic Method Validation, 3ª edición, 2009. James O. Westgard, con contribuciones de Elsa F. Quam, Patricia L. Barry, Sharon S. Ehrmeyer y R. Neill Carey.

RECURSOS EN LÍNEA PARA LA INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO

La página web de Lab Tests Online®. EE. UU. www.labtestsonline.org proporciona enlaces a páginas de otros países y en distintos idiomas.

ORGANIZACIONES QUE OFRECEN SERVICIOS Y MATERIAL EDUCATIVOS

National Institutes of Standardization and Technology (NIST): www.nist.gov

American National Standards Institute (ANSI): www.ansi.org

Organización Mundial de la Salud (OMS): www.who.int/en/

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anteriormente NCCLS): www.clsi.org

International Federation of Clinical Chemistry (IFCC): www.ifcc.org

Institute for Reference Materials and Methods (IRMM): www.irmm.jrc.be

National Institute for Biologic Standards and Control (NIBSC): www.nibsc.ac.uk

American Diabetes Association (ADA): www.diabetes.org

National Cholesterol Education Program (NCEP): www.nhlbi.nih.gov/about/ncep

National Kidney Foundation (NKF): www.kidney.org/kidneydisease/ckd/knowgfr.cfm

International Bureau of Weights and Measures (BIPM): www.bipm.org

ORGANIZACIONES QUE OFRECEN PROGRAMAS DE ESTANDARIZACIÓN

Cholesterol Reference Method Laboratory Network: www.cdc.gov/labstandards/crmln.html

National Glycohemoglobin Standardization Program: www.ngsp.org

IFCC HbA1c standardization program: www.ifcchba1c.net

RECURSO EN LÍNEA PARA LA VARIACIÓN BIOLÓGICA Y CONFIGURACIÓN DE RANGOS DE EXACTITUD OBJETIVO

Westgard QC: www.westgard.com/guest17.htm

APÉNDICE C: RESPUESTAS CORRECTAS A LAS PREGUNTAS DE REVISIÓN

SECCIÓN 1 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. A. Calcio
2. Cinco cualquiera de los siguientes, p. ej., sangre, orina, LCR, pleural, sinovial, peritoneal, pericárdico, saliva, amniótico
3. C. Analizando muestras de personas sanas
4. C. 1 en 100
5. D. Sin aditivos

SECCIÓN 2 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. B. Electrolitos
2. A. Punto final (final ascendente)
3. A. Inmunoturbidimetría
4. B. Entre 2 y 3 nmol/l

SECCIÓN 3 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. A. Puesta a cero
2. A. Medición de la actividad lipasa
3. B. Eliminar sustancias que podrían medirse erróneamente como analito
4. B. Microscopía

SECCIÓN 4 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. A. 50, 51, 52
2. B. 95, 100, 105
3. C. Ambos métodos muestran un efecto de matriz para el material de QC
4. C. La exactitud del método está vinculada a un método y/o material certificado
5. B. Triglicéridos

SECCIÓN 5 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. B. Extracción de sangre en el tipo de tubo equivocado
2. A. Instrumento no calibrado correctamente
3. B. Presencia de sustancias de interferencia en la muestra
4. Todas

SECCIÓN 6 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. B. Prealbúmina
2. B. Amoníaco
3. A. Amilasa y lipasa
4. D. Paracetamol a 250 µg/ml
5. B. BNP

SECCIÓN 7 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. C. Hemoglobina A1c
2. B. LDL
3. C. Troponina
4. B. T4 libre
5. D. Deficiencia de hierro
6. B. Niveles altos de creatinina en sangre

SECCIÓN 8 RESPUESTAS CORRECTAS DE LA REVISIÓN

1. B. onzas/l
2. B. 8,25 mmol/l
3. A. 154 mg/dl
4. D. Imposible determinar a partir de la información proporcionada

