

Niveles séricos de glucosa de los usuarios del Laboratorio Clínico del Centro Asistencial Médico Integral de la Universidad de Los Andes

Sera Levels of glucose from the users of the Clinical Laboratory of Integrated Medical Care Center at the University of Los Andes

PEÑA-GUILLÉN JESÚS^{1*}, LABRADOR-CHACÓN CARMEN², HERNÁNDEZ MIRAIMA³ Y RONDÓN-VIELMA LORENA⁴.

¹Bioestadística y ²Bioquímica Clínica Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ³Laboratorio Clínico del Centro Asistencial Médico Integral de la Universidad de Los Andes, CAMIULA.

⁴Laboratorio Clínico "Juan Pablo II". Mérida-Venezuela

*Correspondencia al autor: japg@ula.ve

Recibido Noviembre 2007 - Aceptado Abril 2008

RESUMEN

El objetivo del trabajo es, establecer los niveles séricos de glucosa del personal de la Universidad de Los Andes y sus familiares, y determinar si las variables edad y género del paciente presentan algún efecto significativo respecto a este analito. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo en 630 pacientes ambulatorios que asistieron al Laboratorio Clínico del Centro Asistencial Médico Integral de la Universidad de Los Andes, CAMIULA, durante el período 2003 - 2004, entre profesor, familiar de profesor, trabajador, familiar de trabajador y estudiante. Se consideraron sus niveles de glucosa, determinados mediante el método de glucosa hexoquinasa; así como su relación con las variables edad y género. Se usó el método estadístico Análisis de Varianza Factorial de Dos Vías (ANOVA) para verificar la significancia estadística de cada variable respecto al analito glucosa. Tanto el género como la edad mostraron un efecto significativo en la glucosa del paciente ($p < 0,05$), más no su interacción ($p > 0,05$), por lo cual, se obtuvieron intervalos de referencia para cada género y por grupos de edad; y al comparar con el equipo de reactivo usado se observó que los valores obtenidos se encuentran por encima de estos.

PALABRAS CLAVES

Valores de referencia, glucosa, glucosa hexoquinasa, análisis factorial.

ABSTRACT

The aim of this study is to establish the sera glucose levels from the users of the Clinical Laboratory of Integrated Medical Care Center at the University of Los Andes (CAMIULA), and to determine if the age and gender of the patient shows any significant effect on this analyte. A retrospective study in 630 outpatients who attended the Clinical Laboratory of CAMIULA, during the period of 2003 to 2004, including professors, professors' family, workers, workers' family and students was conducted. Their glucose levels, determined by the hexokinase glucose method, as well as its relationship with the variables of age and gender were considered. The statistical method 2-ways factor analysis of variance (ANOVA) was used to verify the statistical significance of each variable in relation to the analyte glucose. Both gender and age showed a significant effect on the patient's glucose ($p < 0.05$), but not its interaction ($p > 0.05$); therefore, reference intervals for each gender and age groups were obtained, and comparing with the reagent kit used it was observed that our values are higher than these.

KEY WORDS:

Reference values, glucose, hexokinase glucose, factor analysis.

INTRODUCCIÓN

Cuando se emplea una prueba para diagnóstico, detección o pronóstico el dato medido u observado de un individuo se compara por lo general, con un intervalo de referencia confiable [1]. Un grupo de valores de referencia se obtienen generalmente a partir de sujetos que se consideran sanos. El proceso requiere de una definición de la población de individuos, de un criterio de selección, y del muestreo, el procesamiento y el análisis de las muestras [2].

El intervalo de referencia, consiste en un conjunto de números reales ordenados en forma creciente, que se encuentran acotados por un límite inferior y un límite superior, cuyos valores se corresponden a la medición de una característica cuantitativa del individuo, los cuales se obtienen a partir de una muestra suficientemente grande de personas que se encuentran en un estado de salud conocido. Para determinar los límites de referencia debe considerarse el analito que se trata, el tamaño y las características de la muestra de referencia, la variabilidad inter e intrahumana y la variabilidad metodológica los cuales pueden influir en mayor o menor grado en los valores de referencia de cada sustancia por analizar [3].

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC o FIQC en español) ha recomendado el uso del término intervalos de referencia, para denotar los límites usuales en los datos del laboratorio clínico [4]. En el pasado muchos laboratorios de hospitales han utilizado ya sea el intervalo de referencia que recomienda el fabricante del instrumento, o quien elabora la prueba, o los valores publicados en los libros de textos médicos o de laboratorio. Debido a la diversidad de instrumentación, metodología, reactivos y poblaciones, es importante que los laboratorios de hospitales determinen sus propios intervalos de referencia [4].

Generalmente se utilizan los valores de referencia poblacionales, que se obtienen a partir de un grupo muestral de individuos con características definidas. La producción de valores de referencia es una tarea fundamental en cualquier laboratorio clínico [5]. Cada laboratorio debe establecer los valores de referencia propios de la población donde funciona [6].

En nuestro país no se han establecido los valores de referencia de la población venezolana, para los distintos analitos del paciente. En estudios recientes se ha determinado que el analito glucosa es un indicador de riesgo aterogénico [7]. Se debe considerar el contexto geográfico y sociocultural, ya que, como se sabe los resultados dependen de la dieta, estilo de vida, ocupación, edad y lugar de residencia (altitud y latitud geográfica) [8].

El presente trabajo tiene como finalidad la investigación de los valores de referencia del analito glucosa del personal de la Universidad de Los Andes y sus familiares, que acudieron al Laboratorio Clínico de CAMIULA durante el período 2003 - 2004. Los pacientes se seleccionaron en base a los datos registrados en la historia clínica, las cuales mostraban que ellos no se encontraban bajo prescripción médica para el momento de la recolección de la muestra empleada para este estudio. Estos resultados permitirán conocer los verdaderos intervalos de referencia por los cuales se regirán el personal médico para clasificar a los pacientes en sanos y enfermos, específicamente para los usuarios del laboratorio clínico de CAMIULA.

MATERIALES Y METODOS

Población en estudio

La población en estudio estuvo conformada por un total de 800 historias clínicas de pacientes ambulatorios que asistieron al Laboratorio Clínico del Centro Asistencial Médico Integral de la Universidad de Los Andes, CAMIULA, con edades comprendidas entre 18 y 96 años, clasificados en, profesores (21), familiar de profesor (79), trabajadores (252), familiar de trabajador (447) y estudiante (1). Las categorías del tipo de personal fueron establecidas por la administración del Laboratorio Clínico de CAMIULA.

Condiciones del paciente

Según la historia clínica del paciente se les había indicado, ayuno de 12 horas, sin dieta previa a la prueba. Las muestras fueron recolectadas de 7:00 am a 8:30 am.

Muestra de pacientes en el estudio

Se consideró un solo centro de salud, CAMIULA, debido a que es el lugar donde asiste la mayor cantidad del personal universitario con el fin de recibir asistencia médica. Los pacientes fueron clasificados en, profesores y sus familiares, trabajadores y sus familiares y los estudiantes. Algunos pacientes son referidos a centros de asistencia privados debido al cuadro clínico que estos presentan, en consecuencia, ellos no formaron parte del presente estudio.

De la población total en estudio, mediante la aplicación de un método de muestreo no probabilístico se logró reunir un grupo de 630 historias clínicas (79% de la población) para el estudio de la glucosa, las cuales mostraron que el paciente no se encontraba bajo tratamiento con medicamentos, ni presentaba enfermedades aparentes al momento en que se realizaron los análisis clínicos del analito mencionado.

Material biológico

Los especímenes de sangre fueron recolectados de los pacientes por flebotomía mediante sistema al

vacío en tubo seco. Se centrifugaron para obtener el suero, el cual se empleó posteriormente para los análisis.

Métodos utilizados

Para la determinación de la concentración de glucosa se empleó el método enzimático del equipo de reactivo de glucosa hexoquinasa de la casa comercial Chiron Diagnostics USA. La medición se realizó en el instrumento, Express Pluss (Oberlin, Ohio, USA) automatizado perteneciente al Laboratorio Clínico de CAMIULA de la Universidad de Los Andes, Mérida - Venezuela.

Análisis estadístico

Mediante un estudio retrospectivo de tipo descriptivo, a través de un método de muestreo no probabilístico se logró reunir un grupo de 630 historias clínicas ($n = 630$) de las cuales se tomó la información de cada paciente, referente a: nivel de glucosa, edad, género, enfermedad padecida, estado clínico (sano, enfermo) y si estaba recibiendo o no tratamiento con medicamentos. Los datos obtenidos fueron procesados mediante el software estadístico SPSS versión 15 y, se analizaron mediante el siguiente procedimiento estadístico:

1. Estadística descriptiva de la muestra de pacientes estudiada: número de observaciones, media aritmética y desviación estándar [9].
2. Los pacientes se clasificaron por grupos de edad, de 18 a 30 años, entre 31 y 49 años y 50 ó más años.
3. Prueba t para muestras independientes, con el fin de determinar si existen diferencias significativas en el nivel promedio de glucosa de hombres y mujeres [9].
4. Análisis de regresión lineal simple, para determinar si entre glucosa y edad existe una asociación lineal [10].
5. Método de significancia estadística de Kolmogorov - Smirnov con la finalidad de probar la hipótesis nula de que, los niveles de glucosa de la muestra en estudio provienen de una población normalmente distribuida [11].
6. Método de Levene para probar la hipótesis nula de que las varianzas poblacionales de los grupos a comparar son iguales [11].
7. Se determinó el posible efecto del género, la edad y la interacción de ambas variables en el analito glucosa, mediante el análisis de varianza para un experimento completamente aleatorizado de doble factor (modelo de efectos fijos) [12].
8. Finalmente los niveles de referencia se obtuvieron mediante la aplicación del método del factor k [13, 14].

RESULTADOS

En el estudio se analizaron las historias clínicas de 630 pacientes, 231 hombres y 399 mujeres con edades entre 18 y 96 años. Los pacientes se

clasificaron por grupos de edad, 188 pacientes menores o iguales a 30 años, 161 pacientes entre 31 y 49 años; y 281 pacientes con 50 ó más años.

Del análisis descriptivo de estos grupos se tiene que, la edad promedio de los hombres fue de 42 años, la edad mediana fue de 44 años. El 50% de los hombres que participaron en el estudio tenían 44 años de edad o menos y, el 50% restante tenían más de 44 años de edad. La desviación estándar de la edad fue de 22,7 años, este alto nivel de variabilidad se debe a que la amplitud de la edad es de 78 años.

Con respecto al grupo de las mujeres, la edad promedio fue de 46 años, la edad mediana fue de 48 años. El 50% de las mujeres que participaron en el estudio tenían 48 años de edad o menos y, el 50% restante tenían más de 48 años de edad. La desviación estándar de la edad de este grupo fue 20 años, al igual que el grupo anterior también se observó una gran variabilidad en la edad y, se debe a que la amplitud de la edad es de 70 años. Debido al alto nivel de variabilidad de la edad, esta se clasificó en grupos. Para el grupo más joven, de 18 a 30 años, la edad promedio fue de 24 años y, la desviación estándar fue de 6,6 años. Con respecto a los que tenían entre 31 y 49 años, la edad promedio fue de 42 años y, la desviación estándar fue de 5 años y, para el grupo de mayor edad, de 50 o más años, la edad promedio fue de 63 años y, la desviación estándar fue de 11 años.

Al clasificar los pacientes por grupos de edad disminuyó la variabilidad dentro y entre dichos grupos etáreos y, en consecuencia, obtuvimos grupos más homogéneos y representativos.

Los niveles de glucosa de los hombres oscilaron entre 66 y 105 mg/dL, el nivel promedio fue de 91 mg/dL y, la desviación estándar fue de 7,5 mg/dL. Para las mujeres, los niveles de glucosa oscilaron entre 60 y 105 mg/dL, el nivel promedio fue de 89 mg/dL y, la desviación estándar fue de 7,7 mg/dL.

Mediante una prueba t para muestras independientes se determinó que, los hombres tienden a tener en promedio un nivel de glucosa superior al nivel promedio de glucosa de las mujeres ($p = 0,000 < 0,05$). Con respecto a los grupos de edad, para los menores de 30 años, la glucosa osciló entre 60 y 104 mg/dL; el nivel promedio fue de 86,2 mg/dL con una desviación estándar de 7 mg/dL. Para los pacientes que tenían edades entre 31 y 49 años, la glucosa osciló entre 73 y 105 mg/dL; el promedio fue de 89,7 mg/dL con una desviación estándar de 7,7 mg/dL y, para los de mayor edad, mínimo 50 años, la glucosa osciló entre 66 y 105 mg/dL con una desviación estándar de 7,4 mg/dL.

Se verificó el cumplimiento de los supuestos estadísticos (normalidad e igualdad de varianzas) y

así decidir, si el método estadístico a usar para calcular los niveles de referencia del analito glucosa es, paramétrico o no paramétrico.

Mediante la prueba estadística de Kolmogorov - Smirnov [11] se determinó si la distribución del analito glucosa en función de los grupos de edad y género se ajusta a la distribución normal o gaussiana. La hipótesis nula a ser probada fue, los niveles de glucosa para cada grupo de edad y género están normalmente distribuidos. Luego, mediante la prueba estadística de Levene [11] se determinó si la varianza entre los grupos definidos de edad y género, es la misma. En este caso la hipótesis nula a ser probada fue, la variabilidad de glucosa entre los grupos definidos de edad y género, es la misma. Ambas hipótesis nulas se prueban bajo un cierto nivel de significación α ($\alpha=0,05$), y el criterio de decisión para ambos casos es, si $p_valor > 0,05$ no se rechaza la hipótesis nula. Los resultados respecto a la verificación de los supuestos estadísticos, se muestran en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si los grupos de edad y género se ajustan a la distribución normal, según el analito glucosa

Variable	Categorías	Estadístico	gL	p_valor
Edad (años)	18 - 30	0,0620	188	0,0790
	31 - 49	0,0580	161	0,2000
	50 ó más	0,0670	288	0,0040
Género	Femenino	0,0483	231	0,2000
	Masculino	0,0396	399	0,1384

$p_valor > 0,05$ se cumple el supuesto de normalidad.

Como se observa en todos los casos se cumple el supuesto de normalidad ($p_valor > 0,05$), a excepción de la categoría 50 ó más en la variable Edad ($p_valor = 0,0040 < 0,05$). Sin embargo, los grupos son suficientemente grandes ($n > 30$) coincidiendo con la teoría del Teorema del Límite Central [9] que indica que, a mayor tamaño de la muestra la distribución muestral del estadístico en estudio se ajusta a la distribución normal.

Con respecto al supuesto de igualdad de varianzas se tiene que:

TABLA 2

Prueba de Levene para determinar si los grupos de edad y género tienen la misma varianza, según el analito glucosa

Variable	Categorías	Estadístico	gI1	gI2	p_valor
Edad (años)	18 - 30	2,181	2	627	0,1140
	31 - 49				
	50 ó más				
Género	Femenino	0,010	1	628	0,9210
	Masculino				

$p_valor > 0,05$ se cumple el supuesto de normalidad.

Como se observa tanto para los grupos de edad y género se cumple el supuesto de igualdad de varianzas ($p_valor > 0,05$) (Tabla 2).

En vista del cumplimiento de los supuestos estadísticos (normalidad e igualdad de varianzas) se procedió a determinar si, la edad y el género tienen un efecto estadísticamente significativo con respecto al analito glucosa. Para ello se utilizó un método paramétrico conocido como, Análisis de Varianza (ANOVA) Factorial para un experimento completamente aleatorizado de doble factor (modelo de efectos fijos) [12].

Mediante el método paramétrico mencionado, se determinó que tanto la variable edad clasificada en categorías, como la variable género, resultaron estadísticamente significativas ($p_valor = 0,0000 < 0,05$) con respecto al analito glucosa. El término de interacción género y edad no resultó estadísticamente significativo ($p_valor = 0,389 > 0,05$), cuyos resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

ANOVA para un experimento completamente aleatorizado de doble factor (modelo de efecto fijos), según el analito glucosa.

Fuente	Suma de Cuadrados	g.L	Media Cuadrática	Razón de Varianzas	p_valor
A	1303,346	1	1303,346	24,821	0,000
B	3420,309	2	1710,154	32,568	0,000
AB	99,436	2	49,718	0,947	0,389
Err	32766,403	624	52,510		
Total	37331,475	629			

Donde: A: Género, B: Edad, AB: Interacción de Género y Edad.

Edad: 18 a 30 años, 31 a 49 años, 50 ó más años.

$p_valor < 0,05$ es un efecto estadísticamente significativo sobre la variable glucosa.

Variable dependiente: Glucosa.

Luego se aplicó para la variable edad (por tener tres (3) categorías), una prueba estadística a posteriori conocida como Diferencia Mínima Significativa (DMS) [12], en la cual se verificó que la media de glucosa en cada grupo de edad es diferente ($p_valor < 0,05$), cuyos resultados se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Prueba estadística Diferencia Mínima Significativa (DMS) para determinar en que grupos de edad existen diferencias significativas respecto al analito glucosa.

Grupos de edad asercionados (años)	Diferencia entre medias (dJ)	Error típico de I-J	p_valor	Intervalo de confianza al 95%		
				Límite inferior (mg/dL)	Límite superior (mg/dL)	
De 30	De 49	3,46	0,778	1,10E-05	-4,98	-1,92
	50 ó más	-5,34	0,683	2,14E-14	-6,69	-4,00
De 49	De 30	3,46	0,778	1,10E-05	1,92	4,98
	50 ó más	-1,90	0,716	8,33E-03	-3,30	-0,49
50 ó más	De 30	5,34	0,683	2,14E-14	4,00	6,69
	De 49	1,90	0,716	8,33E-03	0,49	3,30

Si $p_valores$ menor a 0,05 ($p < 0,05$) existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad. Variable dependiente: Glucosa

Estos resultados indican que para la obtención de los niveles de referencia para glucosa se deben construir en función de la edad, clasificada en categorías y del género del paciente, cuyos resultados se muestran en las Tablas 5 y 6.

Por lo tanto, de acuerdo a los resultados estadísticos del análisis de los datos, obtuvimos niveles de referencia para el analito glucosa clasificados por edad y género. Los niveles de referencia fueron obtenidos mediante el método paramétrico de factor k [13]. Este método consiste en determinar un valor k en base a la distribución normal estándar, bajo una serie de criterios como, tamaño de la muestra, proporción P que puede ser 0,90; 0,95 ó 0,99; los cuales representan el porcentaje de valores que deberían estar dentro del nivel de referencia obtenido, entre los límites inferior y superior que están dados por, $L = \bar{x} - ks$ y $U = \bar{x} + ks$ donde \bar{x} es la media y s es la desviación estándar del analito glucosa; y un nivel de significación α arbitrario. En este caso, $\alpha = 0,05$ $1 - \alpha = 0,95$ y $P = 0,95$ entonces de acuerdo a la distribución normal estándar $k = \pm 1,96$.

Estamos bajo el supuesto de que al menos el 95% de los niveles de glucosa de los pacientes en condiciones sanas de salud, deberían estar incluidos en los niveles de referencia que se muestran a continuación:

TABLA 5

Niveles de referencia para el analito glucosa según la edad del paciente.

Edad (años)	Tamaño de la muestra	Mediana	Desviación estándar	Límite Inferior (mg/dL)	Límite Superior (mg/dL)
18 - 30	188	86.23	7	73	100
31 - 49	161	88.68	7.7	75	105
50 ó más	231	91.57	7.4	77	106

TABLA 6

Niveles de referencia para el analito glucosa según el género del paciente.

Género	Tamaño de la muestra	Mediana	Desviación estándar	Límite Inferior (mg/dL)	Límite Superior (mg/dL)
Masculino	231	91.07	7.5	76	106
Femenino	339	88.58	7.7	73	104

DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se valoraron los niveles de glucosa en la población universitaria y sus familiares cuyo estado de salud era sano. El método estadístico paramétrico nos permitió crear niveles de referencia para glucosa, específicamente para la

población de pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico de CAMIULA del estado Mérida.

Desde el punto de vista estadístico, y una vez verificado el cumplimiento de los supuestos (normalidad e igualdad de varianzas) así como basados en el Teorema del Límite Central, se determinó que tanto la edad, clasificada en categorías, como el género resultaron estadísticamente significativos con respecto al analito glucosa, aunque el análisis de correlación lineal simple nos mostró que no podemos establecer una relación lineal entre los niveles de glucosa y la edad del paciente. A mayor edad del paciente no podemos asegurar que su nivel de glucosa se incrementará en una cierta cantidad promedio, o, a mayor edad del paciente no podemos asegurar que su nivel de glucosa disminuirá en una cierta cantidad promedio, o viceversa. En consecuencia, la edad y el nivel de glucosa estadísticamente están relacionados, pero no en forma lineal.

Mediante el análisis de regresión lineal simple se determinó que existe una relación lineal positiva ($p < 0,000 < 0,05$) entre glucosa y la edad del paciente, aunque, el coeficiente de correlación entre glucosa y edad es igual a 0,291 que se define como una correlación débil positiva entre ambas variables [10] y, su coeficiente de determinación (R^2) es igual a 0,085. Conocer la edad del paciente sólo permite obtener información del 8,5% de variabilidad de la glucosa, lo cual nos indica que a parte de la edad existen otras variables que también pudieran tener algún efecto significativo respecto a la glucosa y, que no fueron tomadas en consideración en la presente investigación. En consecuencia, un modelo de regresión lineal simple no es conveniente para explicar la relación entre glucosa y la edad del paciente.

En casi todos los casos considerados se cumplió el supuesto de normalidad (Tabla No. 1, $p_{valor} > 0,05$) e igualdad de varianzas (Tabla No. 2, $p_{valor} > 0,05$), lo cual nos sugiere que el método estadístico más apropiado para el análisis de los datos, es paramétrico, y basados en el hecho de que los tamaños muestrales son suficientemente grandes, como lo indica la teoría del Teorema del Límite Central. El método paramétrico proporciona intervalos de referencia de menor amplitud en comparación a un método no paramétrico.

CONCLUSIÓN

Los niveles de referencia obtenidos para el analito glucosa en función del género y la edad, permiten dar un mejor diagnóstico clínico del estado de salud del paciente, por lo cual, recomendamos realizar el mismo estudio con un grupo mayor de pacientes sanos, de

tal manera, que se garantice el uso de un método estadístico paramétrico y en consecuencia obtener resultados estadísticamente significativos. Es importante que cada laboratorio clínico disponga de sus propios niveles de referencia para cada analito, ya que estos valores pueden variar de acuerdo a la región, alimentación, clima, entre otros factores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. Gestión de Calidad en el Laboratorio Clínico. (España): Editorial Médica Panamericana; 2005. p 523-530.
- [2] Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. Mejoría Continua de la Calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina. (México): Editorial Médica Panamericana; 1996. p 90-95.
- [3] Alva S, Cadena M, Himmelstine M, y Sánchez J. Valores de referencia para glucosa plasmática. Efecto del sexo, la edad y el embarazo. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 1988;22(4): 499-507.
- [4] Bishop M. Química Clínica: Principios, procedimientos y correlaciones. 5^{ta} Ed (México): Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A; 2007. p 57 - 89.
- [5] González J, Arilla E, Rodríguez M, Sánchez A. Bioquímica Clínica. (España): Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2002. p 125 -133.
- [6] Cadenas J, Araujo L, Labrador Z, Peña Jesús. Valores de referencia pediátricos para los parámetros bioquímicos glucosa y fosfatasa alcalina en una escuela rural del estado Mérida, Venezuela. Revista de la Facultad de Farmacia. 2005; 47 (2): 5-10.
- [7] Mussart N, Coppo J, Coppo D. Consecuencias del tipo de actividad laboral sobre algunos indicadores bioquímicos de riesgo aterogénico. Estudio en población geriátrica del noreste argentino. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2006;40 (1): 55-62.
- [8] Sánchez M, Mendoza V, García A, González B, Rodríguez E, González A. Valores de referencia de poblaciones senecta y adulta de la ciudad de México. Parámetros bioquímicos y hematológicos. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 1998;XXXII(3): 397-405.
- [9] Daniel W. Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud. 4^{ta} Ed. (México): Editorial Limusa Wiley; 2004. p 295-399.
- [10] Milton J. Estadística para Biología y Ciencias de la Salud. 3^{era} Ed (España): Editorial McGraw Hill Interamericana; 2001. p 389-432.
- [11] Pardo A, Ruíz M. SPSS 11. Guía para el análisis de datos. (España): Editorial McGraw-Hill; 2002. p 269-308.
- [12] Montgomery D. Diseño y Análisis de Experimentos. (México): Grupo Editorial Iberoamérica; 1991. p 175-222.
- [13] Reed A, Henry R, Mason W. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clinical Chemistry 1971; 17(4): 275-284.
- [14] Ramírez M, Sánchez N, Luna J, Peña J, Labrador C, Ovalles J. Determinación de los niveles de referencia de la colinesterasa plasmática en el ganado vacuno de la Zona Sur del Lago de Maracaibo, Venezuela. Revista de la Facultad de Farmacia. 2004; 46(1):51-56.