

Interpretación de pruebas de laboratorio en Pediatría de Atención Primaria

R. Jiménez Alés

Pediatra. ZBS Estepa. AGS Sevilla-Este. Sevilla.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10 Supl 2:S111-9

Rafael Jiménez Alés, alesmismo@gmail.com

Resumen

Toda prueba de laboratorio debe ser indicada para resolver una duda diagnóstica y nos debe conducir de forma clara a una nueva actitud diagnóstica o terapéutica. Es discutible la necesidad de realizar pruebas con fines exclusivamente pronósticos en Atención Primaria. La normalidad de cifras de laboratorio es un concepto estadístico, por lo que los resultados siempre deben ser referidos a la situación clínica. En el seminario se abordará de forma genérica la utilidad de pruebas de laboratorio para el pediatra de Atención Primaria, deteniéndose en las que más frecuentemente nos hacen dudar: significación de la fosfatasa alcalina y de la lactato deshidrogenasa, niveles normales de IgA, el laboratorio en el manejo del asma, test rápidos para detección de patógenos, antibiograma, pruebas básicas de nefrología y coagulación, estudio de la función tiroidea, patología digestiva más frecuente y metabolismo del hierro.

Palabras clave: Diagnóstico, Técnicas y procedimientos diagnósticos, Valores de referencia, Valores normales, Pediatría, Atención Primaria.

Abstract

Any laboratory test must be indicated to solve a diagnostic doubt and it must clearly lead us to a new diagnostic or therapeutic attitude. Making tests with the only objective of establishing a prognosis in Primary Care is debatable. The normality of figures of laboratory is a statistical concept, that's the reason why the results always must be referred to the clinical situation. The usefulness of laboratory tests for Primary Care paediatricians will be approached in the seminar in a generic way, making an arrest in those that make us doubt more frequently: meaning of phosphatase alkaline and lactate dehydrogenase, normal levels of IgA, the laboratory in the handling of the asthma, quick tests for the detection of pathogens, antibiogram, basic tests of nephrology and coagulation, study of the thyroid function, more frequent digestive pathology and metabolism of the iron.

Key words: Diagnosis, Laboratory Techniques and Procedures, Reference values, Normal values, Paediatrics, Primary Health Care.

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

“Las apariencias a la mente son de cuatro tipos. Hay cosas que parecen que son y son. Hay cosas que parecen que no son y no son. Hay cosas que parecen que son y no son. Hay cosas que parecen que no son y son. Es de hombres sabios saber diferenciarlas”.

Epicteto de Frigia (50-135)

Filósofo grecolatino. *Discursos*. Cap. XXVII. Siglo I d. C.

Introducción

Rang, en 1972, describe por primera vez un cuadro clínico al que denomina síndrome de Ulises. Este cuadro hace referencia al conjunto de situaciones que se presentan en un paciente como resultado de una bien intencionada pero excesiva investigación diagnóstica. En estas circunstancias, los estudios complementarios conducen a resultados falsos positivos que, malinterpretados, conducen a nuevos estudios o intervenciones terapéuticas con costos y riesgos, con sufrimientos y complicaciones, tanto de carácter mental como físico¹.

El Dr. Rang llamó a este cuadro síndrome de Ulises en honor al personaje principal del clásico poema épico de Homero *La Odisea*. Ulises combatió en la guerra de Troya y le tomó 20 largos años retornar a su hogar, Ítaca, la mayor parte de

las veces como consecuencia de la conducta de su tripulación, lo que le llevó a vivir numerosas aventuras, muchas de alto riesgo. Los pacientes con síndrome de Ulises, originalmente descrito en la neurología, pero hoy extensivo a otros campos, usualmente comienzan sanos o con enfermedades relativamente poco importantes para luego, tras una larga travesía con investigaciones y tratamientos muchas veces peligrosos, y experimentar un número de desventuras, finalmente (aunque no siempre), vuelven al punto de partida (aunque con las consecuencias del padecimiento de su odisea).

El resultado falso positivo es el punto inicial de este síndrome, que está relacionado con la inespecificidad de los estudios y la prevalencia de la enfermedad que se estudia.

Debemos ser muy cautos por tanto a la hora de solicitar pruebas complementarias de forma indiscriminada, de la misma forma que debemos intentar extraer toda la información posible de las pruebas complementarias que realicemos, como por ejemplo de la prueba más frecuente en hematología. La hematimetría completa aporta mucha mayor información de la que se utiliza en la práctica diaria. De existir anemia, esta prueba contiene muchos datos sobre su causa, que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial

y orientar nuevas evaluaciones. De igual forma, el número de leucocitos y plaquetas, así como la fórmula, el volumen plaquetario medio, etc., pueden ayudar a considerar o descartar trastornos subyacentes².

Intervalos de referencia y su significado

La interpretación de cualquier análisis de laboratorio implica un proceso importante de comparación del resultado del paciente con un "intervalo de referencia" para la prueba en cuestión. Coloquialmente, se habla de "valores normales", pero actualmente el término "intervalo de referencia" se considera más adecuado^{3,4}.

Los resultados de los análisis, como los de todas las pruebas diagnósticas médicas, sólo se pueden entender en su contexto. Fuera de este contexto, cualquier observación carece de sentido. Un resultado fuera del rango de normalidad es sólo una señal de que el caso debe estudiarse más.

Algunas pruebas proporcionan una respuesta sencilla de "sí" o "no", que serían las denominadas pruebas cualitativas: test rápidos de detección de patógenos, test de embarazo, etc.

Pero para la mayoría de las pruebas de laboratorio, el significado de un resultado depende del contexto en el cual se in-

terprete. Habitualmente, un informe de laboratorio presentará sus resultados acompañados de un intervalo de referencia. Ese intervalo se estableció analizando el resultado de la prueba en un gran número de personas sanas y calculando estadísticamente lo que se puede considerar normal en esta muestra.

Pero, antes de proceder a valorar el resultado de una prueba de laboratorio, debemos tener en cuenta los siguientes factores que influyen en su interpretación, es decir, en su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, etc.

Las características de la población: edad, sexo, síntomas clínicos iniciales o estadio de la enfermedad; el subgrupo de población al que pertenece: sintomático, asintomático; la adecuación del test, la objetividad a la hora de medirlo, su precisión, teniendo presente la posible existencia de resultados indeterminados, así como la reproductibilidad de la prueba⁵.

El primer paso para determinar un intervalo de referencia es definir la población a la que se refiere este rango, por ejemplo, mujeres sanas, con edades entre 12 y 16 años. Entonces, un número amplio de personas con estas características se somete al análisis de una prueba en concreto y los resultados se calculan siguiendo unas normas estadísticas. Se

analiza la distribución de los resultados y en general se obtiene una media y una desviación estándar con las que se calcula el intervalo de más o menos 2 desviaciones estándar alrededor de la media, quedando así definido un intervalo de referencia. Asumir que todo lo que queda fuera de ese intervalo es anormal, es erróneo, pues los estudios de dichos intervalos se realizan en población aparentemente sana.

Se prefiere el término "intervalo de referencia" al de "valor normal" porque en el primero la población de referencia está claramente definida. En lugar de dar la idea de que sus resultados se comparan con el concepto abstracto y a menudo erróneamente considerado como "normal", el intervalo de referencia indica que sus resultados se están considerando dentro de un contexto más adecuado. Cuando se examinan los resultados de una misma prueba, pero en diferentes poblaciones, rápidamente uno se puede dar cuenta de que lo que es normal en una población puede no serlo en la otra. Por ejemplo, el embarazo produce muchos cambios en los procesos químicos del cuerpo y por ello existen, para muchas pruebas de laboratorio, unos intervalos de referencia propios para las mujeres embarazadas, como por ejemplo de los parámetros hematológicos.

Para muchas pruebas de laboratorio no existe un único intervalo de referencia aplicable a todo el mundo, debido a que los parámetros analizados pueden afectarse por la edad y el sexo del paciente, así como por otras situaciones.

Por ejemplo, la fosfatasa alcalina (FA), una enzima de origen hepático y óseo, se encuentra normalmente elevada en niños y adolescentes⁶. Sin embargo, unos valores elevados de la enzima en un adulto pueden ser un indicio de enfermedad ósea o hepática. De ahí la necesidad de establecer, en muchos casos, distintos valores de referencia para los diferentes grupos de edad.

Otro ejemplo de variación de valores de referencia con la edad puede observarse, entre otros, con la ferritina, que disminuyen tras el nacimiento, para llegar a su nadir entre los 9 y 12 meses de edad⁷.

El sexo es una variable que debe también considerarse antes de interpretar los resultados del laboratorio. La creatinina se produce como consecuencia del metabolismo muscular y se elimina de la circulación por el riñón. Suele medirse como indicador de la función renal, pero como los hombres tienen mayor masa muscular que las mujeres, el intervalo de referencia para hombres es superior al de las mujeres a partir de la adolescencia.

De la misma manera, también la hemoglobina y el hematocrito presentan valores de referencia inferiores en mujeres, a partir de esta edad.

Otros factores que pueden afectar a los resultados

A pesar de que los laboratorios deben informar de los resultados junto con los valores de referencia asociados a la edad y al sexo, el pediatra deberá interpretar estos resultados basándose también en su propia experiencia y en el conocimiento que tenga del paciente, considerando cualquier tratamiento farmacológico que pueda estar tomando, así como las situaciones patológicas actuales y previas⁸.

Multitud de factores adicionales pueden afectar a los resultados: el consumo de cafeína, tabaco, alcohol, vitaminas, la dieta (según sea más vegetariana o más rica en carnes), situaciones de estrés o de ansiedad, o un embarazo. Los resultados de ciertos parámetros pueden también verse afectados por haber realizado previamente un ejercicio físico intenso o por la postura que se adopte en el momento del análisis. Así, la albúmina y el calcio pueden aumentar cuando se pasa de una posición tumbada a estar erguido. Se ha demostrado que factores tan impensables como el trabajo o la altitud

pueden modificar algunos resultados. Un ejercicio regular puede también afectar a algunos resultados, conduciendo por ejemplo a aumentos de la actividad de la creatinacinas (CK), la aspartato aminotransferasa (AST) y la lactato deshidrogenasa (LDH).

Todas estas consideraciones subrayan la importancia de obtener las muestras de sangre u orina de forma estandarizada, tanto para facilitar su realización como la interpretación de los resultados. Es por tanto importante cumplir lo mejor posible y con el máximo rigor las instrucciones dadas por el laboratorio y dar unas claras instrucciones sobre las condiciones de toma de la muestra a los padres (como la hora del día indicada o estar en ayunas o no, etc.) previamente a la toma de la muestra.

Pruebas en las que no se aplica el concepto de valor de referencia

Para algunas pruebas como el colesterol, más que preocuparse por el intervalo de referencia o por un valor normal, debería preocuparnos si su resultado cae por encima o por debajo del valor llamado punto de corte, o también de decisión. Por ejemplo, tal como los estudios han demostrado, una concentración de colesterol de 220 mg/dl (5,71 mmol/l) constituye el punto de corte a partir del

cual existe riesgo de enfermedad coronaria y por tanto, un valor superior obligaría a una decisión de tipo médico. Este punto de corte sólo se ha establecido en adultos, mientras en niños se siguen manejando valores de referencia en relación a peso, talla, sexo y edad.

Hay otras pruebas para las que el rango de "normalidad" es irrelevante. Por ejemplo, si se determina la concentración de un anticomercial, el hecho de que resultados del laboratorio se mantengan dentro del rango de normalidad no excluye que se produzcan cambios de concentración con posible repercusión clínica (mal control de las crisis o aparición de efectos secundarios).

Por último, también hay pruebas en las que no existen intervalos de referencia por ser pruebas cualitativas o semicuantitativas: test rápidos de determinación de antígenos, test de screening usados en alergia, como Phadiatop® o Inmuno-Cap Rapid®.

¿Qué significa si un resultado está fuera del intervalo de referencia?

Basándose en las leyes de probabilidad, 1 de cada 20 (5%) de las determinaciones caerá fuera del intervalo de referencia establecido, por lo que un único resultado podría no presentar significación clínica. A veces, el resultado es sólo ligera-

mente superior o inferior a los valores de referencia. Por decirlo de otra manera, si el laboratorio repitiera un mismo análisis 20 veces, existiría una probabilidad no despreciable de que algún resultado cayera fuera de los valores de referencia a pesar de que la persona estuviera perfectamente sana. Dicho de otro modo, si solicitamos 20 determinaciones distintas a un paciente, tenemos una alta probabilidad de encontrar un valor fuera del intervalo de referencia. Evidentemente, el resultado puede estar indicando un problema, aunque antes de afirmarlo conviene valorarlo en su contexto y confirmarlo si es preciso. Quizás el analito (parámetro) en cuestión estaba elevado ese día, debido a alguna de las razones expuestas anteriormente; o quizás le ocurrió algo a su muestra durante el proceso preanalítico (no se conservó adecuadamente, no se separó correctamente el suero, o fue inadvertidamente expuesta a la luz solar directa).

Los laboratorios debieran tener en cuenta en los informes la edad y el sexo del paciente y dejar al pediatra que interprete los resultados en función de otros factores como la dieta, la actividad física o la medicación que se esté tomando. Por ello es muy importante recabar información sobre cualquier circunstancia adicional que pueda afectar a los resultados.

¿Por qué es tan difícil encontrar valores de referencia estandarizados?

Hay muy pocos analitos que hayan sido estandarizados internacionalmente (como el colesterol, la glucosa o el antígeno prostático específico). Para estos pocos analitos se han dirigido muchos esfuerzos para uniformizar los métodos de análisis y los informes de resultados. Por ello, se suele informar de los valores diana publicados para estos pocos parámetros. Pero estos valores de punto de corte son diferentes de los valores de referencia, pues reflejan niveles de decisión clínica en lugar de valores estadísticamente normales³.

Para el resto de los analitos, que son la mayoría, los valores de referencia deberían ser propios del laboratorio que los realiza. Cada laboratorio usa diferentes tipos de instrumentación y diferentes métodos de análisis. Esto implica que los laboratorios deben establecer sus propios valores de referencia y deben proporcionar el resultado de su prueba junto con los valores de referencia correspondientes. Por tanto, el pediatra debe utilizar el valor de referencia proporcionado por el laboratorio que realiza el análisis en lugar de valores teóricos o ideales u obtenidos de algún libro.

Para complicar aún más la interpretación de pruebas de laboratorio, hay que

decir que existen pocas evidencias sobre la utilidad de pruebas de laboratorio para discernir el estado de salud del estado de enfermedad. La mayor parte de la información sobre pruebas de laboratorio sólo está en la forma de estudios casos-control que son los que dan lugar a mayor sesgo, pues la probabilidad de un resultado en la población de casos es distinta a la probabilidad del mismo resultado en la población control⁹. Otro importantísimo factor a tener en cuenta es que los test de laboratorio no están exentos de errores de la más variada naturaleza¹⁰.

No existe un sistema único de unidades para informar los resultados de la mayoría de las pruebas de laboratorio. En nuestro país, los laboratorios usan indistintamente unidades convencionales y unidades del sistema internacional o sistema SI; estas últimas serían las recomendadas por la mayoría de las sociedades científicas. Por ejemplo, el valor de referencia para el hierro en suero puede ser de 40 a 160 µg/dl o 400 a 1.600 µg/l en unidades convencionales, mientras que expresándose en unidades SI sería de 7,2 a 28,6 µmol/l (micromoles/litro). Si las unidades en las que se informan los resultados de los análisis fueran diferentes a las unidades que manejamos habitualmente podrían crear confusión y ser origen de errores de interpretación.

Conceptos erróneos comunes

Un resultado anormal es signo de algún problema real

Un resultado fuera del intervalo de referencia puede o no indicar un problema. La principal información que aporta es que el pediatra debe investigar un poco más e intentar aclarar la causa. También es posible que el resultado quede incluido dentro del 5% del conjunto de resultados de la población sana que se halla fuera del rango estadístico de normalidad (falso positivo). Además, hay muchos factores que pueden conducir a que una prueba exceda el rango de la normalidad y no necesariamente indicar la existencia de un problema orgánico. Una glucosa elevada puede deberse a no haber observado el ayuno correspondiente antes del análisis en lugar de ser debida a una diabetes; puede observarse una situación similar ante niveles de lípidos elevados. Por otro lado, aparecen continuamente en el mercado nuevos fármacos, y de forma tan rápida que es difícil para los laboratorios farmacéuticos poder evaluar si pueden interferir en un análisis concreto (este sería el caso para las pruebas más complejas que no se incluyen en los análisis básicos de todo nuevo fármaco). No es raro que muchos de estos fármacos puedan interferir en

algunas pruebas de laboratorio dando resultados falsamente altos o bajos. Lo mejor sería repetir el análisis unos días después, ya que algunos resultados anómalos pueden desaparecer espontáneamente, especialmente si están cercanos a los límites de los valores de referencia.

Se deben buscar posibles explicaciones a un resultado anómalo, como las que ya se han citado. Pero un aspecto clave que se planteará es ¿cuánto se aleja este resultado de los valores de referencia? Si la respuesta a esta pregunta apunta hacia un problema concreto, tendremos que abordarlo. Pero cabe recordar que hay muy pocas entidades clínicas que puedan explicarse por un sólo parámetro de laboratorio anómalo.

Si los resultados son normales no hay que preocuparse de nada

Es realmente una buena señal pero no una garantía. Según la prueba, puede haber mucho solapamiento entre los resultados de los análisis de personas sanas y enfermas; por tanto, hay una posibilidad de que exista un problema y no se detecte (falso negativo). De la misma manera que ciertas personas sanas presentan resultados fuera del intervalo de referencia, también hay enfermos que presentan resultados dentro del mismo.

Bibliografía

1. Gonorazky SE. El síndrome de Ulises y el riesgo del falso positivo en la práctica de la neurología pediátrica. Arch Argent Pediatr. 2006;104:80-8.
2. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. Pediatr Clin North Am. 1996;43:599-622.
3. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Sitio Web de Lab Test Online Es®. Barcelona: Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria, Asociación Europea de Fabricantes de Diagnóstico in Vitro; 2007 [consultado el 29/02/2008]. Disponible en www.labtestonline.es
4. Queraltó JM. Teoría de los valores de referencia. Barcelona: Monografías SEQC; 1993.
5. Read MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. JAMA. 1995;274:645-51.
6. Bras J, de la Flor J. Resumen de los autores. Valores de los análisis de laboratorio más utilizados en pediatría en atención primaria (anexo 3). En: Pediatría en Atención Primaria. 2.ª Ed. Barcelona: Masson; 2005. p. 907-8.
7. Jiménez R, Martos E, Díaz M. Desde el laboratorio a la clínica. Metabolismo del hierro. An Pediatr Contin. 2005;3:422-6.
8. Pagana KD, Pagana TJ. Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio. 5.ª Ed. Madrid: Elsevier; 2001.
9. Bandolier. Diagnostic testing emerging from the gloom? Bandolier, Internet version.1999;70 [consultado el 12/02/2008]. Disponible en www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/band70/b70-5.html
10. Ventura S, Chueca P, Rojo I, Castaño JL. Errores relacionados con el laboratorio clínico. Química Clínica. 2007;26:23-8.

