



Valores de referencia. ¿Cuál es la referencia? ¿Cuál es la pregunta? ¿Cuál es el grupo de comparación?

Reference values. What is the reference? What is the comparison group?

Todo laboratorio que se precie, adorna sus resultados numéricos con un rango: dos valores separados por un guion, al que se añaden uno o dos asteriscos o una o dos flechas en cada resultado de una larga tabla de datos. Datos en los cuales el lector (sea quien sea) debería fijarse porque se salen un poco (fuera del 95 %) o bastante (fuera del 99 %) de lo que deberíamos considerar como "normal" o mejor dicho, como incluido dentro de los rangos que se han utilizado como referencia.

Sobre el papel, o sobre la web, parece una buena decisión, simplifica la lectura de los resultados de cada dato, uno a uno y evaluando si está incluido en el rango indicado, si se sale "un poquito" o "bastante". Pero las buenas ideas prácticas no son siempre buenas ideas desde la perspectiva de la evidencia y la toma de decisiones. Hemos sustituido la reflexión sobre el conjunto de datos obtenidos en relación a la pregunta que ha generado esa serie de "medidas" por un "me quiere", "no me quiere". Perdón, por un "sano"/"enfermo".

Pero centremos el tema: medir significa asignar un valor numérico, evaluar asignar un juicio de valor. ¿A cada uno de esos números uno a uno? En el escenario de la Medicina de Laboratorio evaluar sería emitir un juicio de valor relacionado con el conjunto de datos obtenidos, su valoración respecto a los datos previos, en el entorno de una pregunta clínica y una situación y contexto concreto del paciente. Evaluar en medicina de laboratorio es una validación del conjunto de información en un soporte concreto que no es sino el informe o dictamen de laboratorio.

Toda medición tiene una serie de elementos de incertidumbre. En el caso de laboratorio, tanto preanalíticos como analíticos, pero *ceteris paribus*, consideremos

que esos errores son nulos o mínimos para la reflexión que aportamos aquí. Ese valor verdadero y ajustado es un valor *verificado*, con un elevado componente técnico. Como diría E. Goldratt, *necesario pero no suficiente*.

Usamos el "valor de referencia" para validar ese resultado, mejor para validar un conjunto de resultados en función de una pregunta o una hipótesis: si valoramos diabetes, la pregunta puede ser ¿es este paciente diabético? o ¿tiene este paciente riesgo de diabetes? o ¿está controlada la diabetes en este paciente?

Las pruebas asociadas a cada pregunta pueden variar desde una glucemia en ayunas, una glucemia aislada, una hemoglobina, glicada, una microalbuminuria, determinados anticuerpos, etc.

Y los rangos y los asteriscos también deberían variar, quizá el más llamativo es la hemoglobina glicada que tiene un rango en población no diabética y otro rango en población diabética controlada con niveles en función de la edad del paciente.

Porque si afrontamos el asterisco (*) como la probabilidad de que al estar excluido del rango de referencia el paciente entre en un grupo o situación patológica determinada, y si está incluido ese riesgo no existe, vemos claramente que el rango de referencia en realidad debería ser el rango del grupo control contra el que valoramos la hipótesis que responde a la pregunta.

Históricamente los asteriscos aparecen con la automatización, como una herramienta que ayudaba al profesional de laboratorio a hacer una revisión rápida; de hecho los sistemas de reglas de verificación automática reproducen ese esquema.

En algún momento perdimos el norte y decidimos aplicar el asterisco (*) a la parte visible del informe, en ese famoso mantra, "ya sabrá el clínico interpretarlo".

Y desestructuramos la pregunta transformando la respuesta interpretativa en un sumatorio de parámetros sanos y parámetros enfermos, valorados, uno a uno como variables independientes. Las ideas prácticas no son siempre buenas ideas.

REVISEMOS LOS CONCEPTOS

Un valor de referencia (si está bien hecho) define un rango que contiene el 95 % de los resultados de ese parámetro en una población considerada sana. Suele estratificarse por sexo y por edad.

Un límite de decisión, define un valor concreto por encima o por debajo del cual el paciente entra en un grupo con un riesgo, una evolución o una patología concreta. (Pensemos en cuanto sufrimiento generan esos asteriscos en pacientes con colesterol de un poco más de 200 mg/dl (203, 205) sin ningún otro parámetro o criterio clínico de riesgo.

El valor de referencia del cambio identifica un resultado en un paciente que difiere respecto a un valor previo del mismo paciente. La diferencia no es explicable por el azar de la homeostasis. Hay que buscar explicación adicional.

Valor de comparación en lugar de valor de referencia: hablaríamos de valor de comparación entre un grupo estándar o grupo específicos relacionados con la pregunta.

Los límites de decisión son un ejemplo claro que sin embargo usamos conceptualmente como si fuera valor de referencia. Pero en los datos que usamos para el asterisco (*) no indicamos cuál es el criterio que estamos usando.

Veamos ahora los grupos de interés: profesionales de laboratorio, clínicos, pacientes y, por otro lado, empresas de información de laboratorio, etc.

Cada uno de ellos plantea y necesita esa validación, ese informe, esa respuesta a la pregunta con un nivel de interpretación adecuado.

El clínico necesita conocer la situación, el diagnóstico diferencial, si es preciso hacer cambios en el tratamiento o realizar estudios o interconsultas adicionales.

Es importante en el proceso de asteriscos y valores el papel del paciente como receptor de información.

Clásicamente, en los laboratorios privados, el paciente/cliente recogía sus análisis y solía preguntar ¿cómo están los resultados? El patrón de respuesta variaba desde una explicación más o menos detallada hasta un sobre cerrado donde se le indicaba que los llevara a su médico. La imagen del paciente, preocupado ante el sobre cerrado, incluso abriéndolo con vapor para verlo, representa una antigua señal de identidad de la Medicina de Laboratorio.

En algunos países, hasta hace poco, por ejemplo, no era legal mostrar los resultados al paciente antes de que los viera su médico y podría ser motivo de multa o sanción.

La historia clínica electrónica permite una mayor disponibilidad. Más gente directa o indirectamente relacionada con el paciente puede consultar los resultados.

Pero también inicialmente en el seno de las compañías privadas y ya a todos los niveles, el paciente puede visualizar sus resultados en un teléfono inteligente. Incluso podrá manejar los datos, copiarlos, hacer gráficos.

Y entonces es más intensa la diferencia entre datos e información y se genera más confusión. Hay que avanzar en el diseño del informe orientado también a esos pacientes a esos escenarios distintos. Los asteriscos en esa situación pueden ser destructivos.

En ese sentido un informe como prueba (informe fisiopatológico) puede tener distintos niveles (en función de sus metadatos) que se adapten al escenario concreto de interpretación en función del receptor de los resultados. Este es un desafío que requiere conocimientos de laboratorio, conocimientos sobre el paciente y su manejo de los resultados y conocimientos informáticos para hacer viable esta lectura en capas en función del escenario receptor.

La clave es que el paciente no bucee por páginas de internet donde la información puede generar confusión. ¿Deberíamos incluir en el informe visualizable por el paciente *links* a páginas fiables o recomendadas por el laboratorio?

El paciente (y sus familiares) con la fe en la tecnología espera que el resultado de la prueba le dé el diagnóstico o las pautas que necesita y desaparezca la incertidumbre. El paciente necesita el máximo de información con el mínimo de incertidumbre, a ese nivel los asteriscos generan a menudo angustia, insatisfacción y son poco efectivos. En más del 50 % de los pacientes que pueden acceder a sus resultados los datos les generan dudas que no ayudan en su proceso y a menudo afectan a la relación médico-paciente. El comportamiento es distinto en pacientes crónicos que controlan sus variables frente a pacientes agudos que se enfrentan al *cluster* de datos sin una curva de aprendizaje previa.

Las empresas proveedoras tecnología de la información sanitaria (de laboratorio, pero también historia clínica electrónica, necesitan profundizar en la gestión, el intercambio de datos (incluyendo metadatos) así como en la interoperabilidad y actualmente en tres líneas muy concretas:

- Visualización de resultados en función del portal de acceso (diferente para laboratorio, clínico o paciente).
- Alarmas y avisos.
- Uso de algoritmos, *machine learning* e inteligencia artificial a partir de esos asteriscos, no siempre bien aplicados del valor de referencia del cambio junto con otros parámetros de selección de los valores de referencia del grupo control que tiene que responder a la pregunta.

Las empresas de informática de laboratorio y las historias clínicas tendrán que ser capaces de integrar, dar trazabilidad (usando sistema de codificación como SNOMED, LOINC o mejor CLC-GNC que dar mayor detalle de cara a la interpretación de los datos), ofrecer distintos niveles de rangos y de visualización de asteriscos en función de la pregunta y del lector de informe. Esta es un área en la que hay una enorme capacidad de mejora.

El especialista de laboratorio debe de recoger la pregunta y debería integrar el máximo de metadatos: datos de la petición o de la historia clínica, si el paciente es diabético, fumador, es hombre o mujer, tiene determinada patología o está recibiendo un tratamiento, estaba en ayunas, si trabaja en turno de noche y le han pedido un ACTH y un cortisol basal, etc. Debemos tener en cuenta el escenario donde se obtiene la muestra (glucosa en ayunas tras reposo o glucosa en paciente en urgencias), el contexto fisiopatológico del paciente y la persona que va a acceder al informe final para tomar decisiones. El clínico debería de poder manejar la evaluación global aportada desde el laboratorio como informe fisiopatológico, pero disponer del detalle de los datos por si quiere hacer algún tipo de valoración adicional.

En nuestro informe debemos hacer referencia a las variables de contexto que nos permiten seleccionar el grupo de comparación.

La gestión de la información consume tiempo y mucha información afecta a la toma de decisiones. La información que requiere interpretación y, *a posteriori*, integración de datos requiere mucho tiempo e incrementa el riesgo de error.

La tendencia es que cuantos más indicadores (pruebas) tengamos y apliquemos los algoritmos y la ayuda del ordenador, podemos diagnosticar con más facilidad. El error está en creer en la fiabilidad absoluta de los datos y asignarle un criterio dicotómico positivo/negativo, normal/anormal a cada uno de ellos como variable independiente. La cantidad de ruido que incluimos en el sistema oscurece y distorsiona la señal. Pero esa hipótesis apoya la creencia en un laboratorio productor de resultados, que no necesita el conocimiento del analista, más allá de lo logístico y metrológico.

La fe en los datos es cuestionable.

La fe en la dicotomía es falsa.

La fe en los algoritmos deja la decisión en un razonamiento estándar definido a partir de parámetros y valores de referencia en lugar de valores de grupo de comparación y contexto de la solicitud.

Cualquiera puede realizar una estadística, pero cuando tienes un problema estadístico de verdad prefieres que lo revise un estadístico.

Cualquiera puede poner asteriscos en resultados de laboratorio, pero cuando tienes una duda real, necesitas un especialista de laboratorio.

El *guardián de los nudos* es actualmente el facultativo especialista de laboratorio capaz de transformar una gran nube de datos en gotas de lluvia de información integrada en una corriente (arroyo) en un breve, conciso y efectivo informe que unido a otros afluentes genere un río que conduzca a la mejora de salud del paciente.

Definimos como informe fisiopatológico una prueba de resultado tipo texto, que incluye de manera personalizada, para ese paciente, juicios de valor sobre la petición y su interpretación, enfocados como aspectos probabilísticos o causales en relación a la interconsulta médica vehiculada como petición de pruebas de laboratorio. El profesional de laboratorio, mediante ese dictamen, emite un informe que sirve al receptor del mismo para tomar de manera clara sus decisiones sobre el paciente, su patología, pronóstico o monitorización. Es un acto facultativo de un profesional del laboratorio en relación a un paciente concreto. Es realmente la verdadera respuesta a una interconsulta médica hecha al laboratorio.

Llamamos metainforme a una petición generada por el propio laboratorio donde se describe el total de las peticiones de ese periodo y se genera un informe que integra todos esos datos. Debe estar claramente detallado y estrictamente identificados los informes parciales a los que sustituye. Otro modelo de meta informe sería un informe de laboratorio que recoge la evolución, pero en un periodo largo de tiempo aunque referido a un único proceso patología del paciente.

Sería más razonable agrupar los resultados en capítulos o perfiles/grupos de impresión y asignar el asterisco (*) al conjunto de datos de esa agrupación, datos que podemos ampliar o restringir desde el laboratorio durante el itinerario comprendido entre solicitud y el informe fisiopatológico emitido. Los índices o los ratios como un intento de agrupar varios resultados, en un único resultado que los represente, no deja de ser una manera de informar un conjunto de datos en un único valor.

En resumen, al validar, deberíamos aplicar los valores de referencia o mejor los valores de comparación para asignar un juicio de valor, no a un dato, sino a un *cluster* de datos y de esa manera ser capaces de responder sobre la probabilidad de que el paciente esté incluido o no en el escenario generado por la pregunta.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Santiago Prieto Menchero
AEBM-ML