

# La falacia de los rangos de referencia: por qué los valores “normales” de laboratorio a menudo no representan una salud óptima

The Fallacy of Reference Ranges

Mark L. Gordon, MD and Angel Durantez, MD

© 2025 Millennium Health Centers, Inc. Todos los derechos reservados.

## Resumen

Los rangos de referencia clínicos han sido durante décadas el pilar de la medicina de laboratorio, determinando umbrales diagnósticos y decisiones terapéuticas en todas las especialidades. Sin embargo, su construcción estadística —basada en distribuciones poblacionales en lugar de en parámetros de fisiología óptima o resultados clínicos— revela una limitación fundamental. Al definir lo “normal” como el 95% central de una población con frecuencia afectada por disfunción metabólica, los rangos de referencia reflejan conformidad estadística y no excelencia biológica.

En este artículo se revisa la evolución histórica de los intervalos de referencia y se exponen sus debilidades metodológicas, incluidas la selección sesgada de poblaciones, la deriva demográfica y la errónea equivalencia entre promedio gaussiano y salud. Se analiza cómo esta disociación conduce a infradiagnóstico, inercia terapéutica y a un fracaso sistémico para detectar disfunción precoz, especialmente en los ejes endocrino y neuroendocrino, donde pequeñas desviaciones pueden desencadenar grandes consecuencias clínicas.

A través del análisis de casos en testosterona, hormonas tiroideas y biomarcadores inflamatorios, se demuestra que individuos dentro de los rangos “normales” presentan con frecuencia insuficiencia bioquímica y clínica. Se propone un nuevo paradigma basado en la interpretación personalizada, fisiológica y orientada a resultados, que alinee los datos de laboratorio con la fisiología celular, el equilibrio neuroesteroideo y los resultados clínicos subjetivos. El objetivo final es redefinir el significado de “salud” en la medicina de precisión del siglo XXI.

## 1. Introducción

Los análisis clínicos son el anclaje numérico para gran parte de las decisiones médicas; sin embargo, con frecuencia ese anclaje se sostiene sobre criterios estadísticos, no biológicos. Los rangos de referencia —definidos habitualmente como el 95% central de una población considerada sana— han sido institucionalizados como frontera entre salud y enfermedad, bajo el supuesto implícito de que la fisiología humana responde a una distribución en forma de campana de Gauss. Esto constituye una grave simplificación de la biología humana.

Los intervalos de referencia describen *lo frecuente*, no necesariamente *lo óptimo*. Al confundir normalidad estadística con suficiencia biológica, se genera un punto ciego clínico: pacientes con disfunción fisiológica significativa pueden presentar valores “normales”, mientras individuos con un equilibrio metabólico, endocrino o neurobiológico superior pueden incluso aparecer como “anormales”.

Una analogía ilustrativa: dos personas se sitúan frente a nosotros; una lleva 100 € en el bolsillo, la otra 1.000.000 €. Ambas “tienen dinero”, pero la equivalencia es absurda. ¿Cuál preferiríamos ser? Del mismo modo, una testosterona en el límite inferior del rango o una TSH situada en la media estadística pueden calificarse como “normales”, pero a menudo se acompañan de fatiga, deterioro cognitivo, disfunción del estado de ánimo y baja resiliencia fisiológica.

La falacia de los rangos de referencia no reside en su propósito original, sino en cómo se interpretan. Representan promedios de una población que hoy acumula inflamación crónica, disfunción metabólica y

declive hormonal. Como resultado, el centro estadístico ha dejado de ser sinónimo de salud —para convertirse en sinónimo de mediocridad biológica. La medicina moderna debe avanzar desde la estadística poblacional hacia definiciones fisiológicas de función óptima.

## 2. Deficiencia vs. Insuficiencia: las consecuencias de esperar a la enfermedad

En medicina de laboratorio se emplean dos conceptos distintos, aunque a menudo confundidos:

- ❖ **Deficiencia:** el biomarcador cae por debajo del límite inferior del rango y genera patología objetiva.
- ❖ **Insuficiencia:** el biomarcador permanece en rango “normal”, pero en niveles subóptimos que deterioran el rendimiento biofisiológico.

La medicina tradicional interviene casi exclusivamente ante *deficiencia*, asumiendo que el objetivo es detectar enfermedad en lugar de preservar fisiología. Ejemplo: un hombre con testosterona total de 285 ng/dL, apenas por encima del umbral inferior estándar de 280 ng/dL, será catalogado como “normal” incluso si presenta depresión, sarcopenia, deterioro cognitivo y disfunción metabólica. Solo se considerará “paciente” cuando cruce una línea estadística arbitraria, no cuando su fisiología ya haya colapsado.

Este modelo es equivalente a revisar el aceite del motor únicamente cuando el testigo de avería se enciende. En biología, ese retraso supone años de estrés celular, inflamación neuroendocrina y daño mitocondrial acumulado bajo la radar clínico.

El enfoque proactivo se centra en identificar la **insuficiencia** como ventana terapéutica —optimizar niveles en los rangos donde la fisiología prospera (frecuentemente el tercio superior del rango para marcadores anabólicos o restaurativos y el tercio inferior para marcadores inflamatorios o catabólicos). Este enfoque favorece la **neuropermisividad**, el entorno bioquímico que permite al cerebro y al organismo autorregularse, repararse y funcionar con resiliencia.

En resumen: la deficiencia es el precipicio, la insuficiencia es la pendiente. La medicina tradicional espera la caída; la medicina de precisión fortalece el terreno antes de que suceda.

## 3. El coste bioquímico de la insuficiencia

La insuficiencia no es ausencia de función, sino pérdida de *eficiencia bioquímica*. Los sistemas siguen operativos, pero con menor rendimiento, obligando a los mecanismos homeostáticos a compensar. Con el tiempo, esta carga adaptativa genera:

- ❖ ↓ Fidelidad de señalización hormonal
- ❖ ↓ Producción mitocondrial de ATP
- ❖ ↑ Estrés oxidativo
- ❖ ↑ Desregulación inmunitaria
- ❖ ↑ Neuroinflamación crónica subclínica

Las mitocondrias son particularmente vulnerables. Niveles subóptimos de testosterona, hormonas tiroideas o vitamina D disminuyen la biogénesis mitocondrial y reducen la defensa antioxidante. El cerebro —altamente dependiente de ATP— expresa este deterioro como:

- ❖ Fatiga cognitiva
- ❖ Reducción de la neuroplasticidad
- ❖ Labilidad emocional
- ❖ Lentitud en el procesamiento mental

Del mismo modo, la deficiente producción de neuroesteroides como **DHEA o pregnenolona** altera el equilibrio inmunomodulador, favoreciendo la activación crónica de microglía, hoy reconocida como precursora de depresión, deterioro cognitivo y neurodegeneración.

En definitiva, la insuficiencia bioquímica cobra un *impuesto silencioso* durante años, degradando gradualmente energía, estado anímico, inflamación sistémica y capacidad reparadora, sin superar nunca los “límites oficiales” de alarma.

#### 4. Casos clínicos: la patología oculta de lo “normal”

##### 4.1 Testosterona: la ilusión de la suficiencia

Un nivel de 300–400 ng/dL se considera “normal”, pero clínicamente se asocia con:

- ❖ Anhedonia
- ❖ Pérdida de masa muscular
- ❖ Fatiga crónica
- ❖ ↓ Función mitocondrial
- ❖ ↓ Motivación y concentración

Cuando se optimiza al cuartil superior (800–950 ng/dL), se confirma:

- ❖ ↑ IGF-1 funcional
- ❖ ↑ Hematopoyesis eficiente
- ❖ ↑ Metabolismo oxidativo
- ❖ ↑ Estabilidad neurocognitiva

##### 4.2 Tiroides: la epidemia silenciosa del hipotiroidismo funcional

Con rangos de TSH de 0,4–4,5 mIU/L, pacientes con 3,5–4,2 mIU/L a menudo presentan:

- ❖ Dislipemia
- ❖ Niebla mental
- ❖ Cansancio crónico
- ❖ Disfunción mitocondrial

La evidencia muestra mejores resultados clínicos en rangos 1,0–1,5 mIU/L, pese a considerarse “normales” valores mucho más altos.

##### 4.3 Inflamación “normal” que no es saludable

Ejemplos:

Marcador	“Normal estándar”	Riesgo funcional aumentado
PCR-us	< 3,0 mg/L	A partir de 1,5–2,0 mg/L ↑ riesgo endotelial y neuroinflamación
Homocisteína	≤ 15 µmol/L	> 9 µmol/L ↑ deterioro cognitivo y riesgo cerebrovascular

## 5. Nuevo paradigma: de estadística poblacional a fisiología de precisión

El objetivo deja de ser **detectar enfermedad** y pasa a ser **optimizar función**.

Esto implica:

- ✓ Evaluar *interdependencias* (cortisol ↔ DHEA ↔ citocinas ↔ tiroides ↔ mitocondrias)
- ✓ Construir fenotipos bioquímicos individuales
- ✓ Interpretar *tendencias*, no valores aislados
- ✓ Priorizar *resultados clínicos*, no límites estadísticos

La **Plataforma Millennium de 28 Biomarcadores** se estructura bajo este principio, generando mapas fisiológicos personalizados que evalúan la **neuropermisividad**, es decir, la capacidad del sistema nervioso para autorregular, reparar y adaptarse.

## 6. Implementación clínica del modelo basado en resultados

**Pasos clave:**

1. Interpretar biomarcadores como “direcciones de cambio”, no como etiquetas normal/anormal.
2. Integrar clusters sistémicos: endocrino + inflamatorio + metabólico + neuroesteroideo.
3. Establecer **líneas base individuales** (personales, no poblacionales).
4. Correlacionar la bioquímica con evolución clínica longitudinal.
5. Implementar asistencia predictiva mediante IA (ej. MOLA).
6. Tratar **insuficiencia, no solo deficiencia**.

## 7. El futuro: medicina predictiva y regenerativa

La medicina de laboratorio será:

Antes	Después
Reactiva	Predictiva
Estática	Adaptativa
Poblacional	Personalizada
Diagnóstica	Regenerativa

## Conclusión

La gran falacia no es el dato, sino la interpretación:

La salud no es un promedio, es un potencial.

Debemos dejar de normalizar la mediocridad fisiológica y comenzar a medir y tratar la capacidad de resiliencia, reparación y rendimiento biológico.

## Epílogo / Resumen Ejecutivo

### Redefinir lo “normal”: un llamado a la precisión, la prevención y la regeneración

Durante más de medio siglo, la medicina ha utilizado los rangos poblacionales de referencia como sinónimo de salud, aferrándose a la ilusión de certeza que aportan las estadísticas. Sin embargo, aquello que hemos

denominado “normal” no es más que el reflejo de una población cada vez menos saludable: sedentaria, inflamatoria, hormonalmente desregulada y metabólicamente comprometida. El rango de referencia, antaño una herramienta útil, se ha convertido hoy en un vendaje diagnóstico: tranquiliza al paciente sintomático, retrasa la intervención médica y eleva la mediocridad fisiológica a la categoría de salud.

El argumento expuesto en este trabajo es simultáneamente científico y ético. Científico, porque la evidencia demuestra que la optimización biológica —no la mera normalización— se correlaciona con una mejor bioenergética celular, mayor función neurocognitiva y mayor longevidad saludable. Ético, porque esperar a que un paciente cruce el umbral estadístico de “deficiencia” antes de actuar constituye un fallo sistémico de lógica y de responsabilidad clínica. El coste bioquímico de la insuficiencia —fatiga, deterioro cognitivo, neuroinflamación y pérdida de productividad— se paga en silencio mucho antes de que el laboratorio indique “fuera de rango”.

El cambio de un modelo basado en estadísticas poblacionales hacia uno basado en fisiología de precisión representa el próximo gran hito de la medicina. A través de modelos de referencia fundamentados en resultados clínicos, los profesionales pueden sustituir umbrales estáticos por *rangos dinámicos de optimización individual*, que evolucionan con el paciente. Herramientas como el **Panel de 28 Biomarcadores de Millennium** y el **Millennium Office Laboratory Assistant (MOLA)** demuestran que este enfoque no es conceptual, sino implementable, medible y reproducible. Al integrar datos neuroendocrinos, metabólicos, inflamatorios y neuroesteroideos en redes funcionales, es posible restaurar el equilibrio fisiológico antes de que la disfunción se convierta en enfermedad.

Las implicaciones trascienden el ámbito clínico. En salud de veteranos, medicina laboral, endocrinología o psiquiatría, este modelo redefine nuestra responsabilidad colectiva: pasar de tratar las consecuencias del fallo bioquímico a *mantener las condiciones que hacen posible el éxito biológico*. La misma lógica que aplicamos al mantenimiento preventivo de máquinas o ecosistemas debe aplicarse igualmente al mantenimiento de la fisiología humana.

Nos encontramos en el umbral de una nueva era en medicina de laboratorio, una era en la que el concepto de *referencia* será reemplazado por el de *resonancia fisiológica*, y donde los datos reflejarán sistemas vivos en movimiento, no números estáticos en reposo. La salud dejará de definirse como la ausencia de enfermedad, para entenderse como la presencia de capacidad adaptativa: la facultad del organismo para reparar, restaurar y regenerar.

Si el propósito de la medicina es prolongar no solo la vida, sino la vitalidad y la calidad de la existencia, entonces debemos abandonar la falsa seguridad de lo “normal”. Debemos aprender, por fin, a medir la salud no por promedios, sino por potencial.

## Referencias-

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2010). *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory (EP28-A3c)*, 3rd ed. CLSI. <https://clsi.org>
2. Ozarda, Y. (2016). Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochemia Medica*, 26(1), 5–11. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.001>
3. Katayev, A., Balciza, C., & Seccombe, D. W. (2010). Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? *American Journal of Clinical Pathology*, 133(2), 180–186. <https://doi.org/10.1309/AJCPN5BMTSF1CDYP>
4. Horn, P. S., & Pesce, A. J. (2003). Reference intervals: an update. *Clinica Chimica Acta*, 334(1–2), 5–23. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00133-5)

5. Horn, P. S., Pesce, A. J., & Copeland, B. E. (1998). A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clinical Chemistry*, 44(3), 622–631. (PubMed) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9510871/>
6. Lorde, N., Elgharably, A., & Kalaria, T. (2023). Impact of variation between assays and reference intervals in the diagnosis of endocrine disorders. *Diagnostics*, 13(22), 3465. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10670091/>
7. Ilcol, Y. O., et al. (2018). Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *Turkish Journal of Biochemistry*, 43(5), 523–535. (PDF) <https://.../Verification-of-reference-intervals...pdf>
8. Rifai, N., & Horvath, A. R. (2019–2022). Establishment and use of reference intervals. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (6th ed.). Elsevier.
9. Horn, P. S., & Pesce, A. J. (2002–2003). Partitioning and distributional issues in reference intervals. *Clinical Chemistry / Clinica Chimica Acta*. (Overview update article) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898103001335> ScienceDirect
10. Pum, J. (2019). A practical guide to validation and verification of analytical methods in the clinical laboratory. *Advances in Clinical Chemistry*, 90, 215–281. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.01.006> (cited within Lorde 2023). [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov)
11. Travison, T. G., et al. (2017). Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the USA and Europe. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(4), 1161–1173. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2935> OUP Academic+1
12. Bhasin, S., et al. (2018). Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(5), 1715–1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
13. Jasuja, R., et al. (2022). Accurate measurement and harmonized reference ranges for testosterone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 51(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.10.002> ScienceDirect
14. van de Ven, A. C., et al. (2014). Associations between thyroid function and mortality: the Leiden 85-plus Study. *European Journal of Endocrinology*, 171(2), 183–190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24801590/>
15. Sun, W., et al. (2024). Association between serum TSH levels and short-term mortality in critically ill adults. *Heliyon*, 10(6), e29669. [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(24\)02199-6](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(24)02199-6)
16. Musunuru, K., & Kral, B. G. (2008). The use of high-sensitivity C-reactive protein in clinical practice. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 5(10), 621–635. (PMC review) <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2639398/>
17. Ridker, P. M. (2004). Clinical usefulness of very high and very low levels of hs-CRP. *Circulation*, 109(16), 1955–1959. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000125690.80303.a8>
18. Pearson, T. A., et al. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice (AHA/CDC statement). *Circulation*, 107(3), 499–511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052939.59093.45>
19. Zhu, P., et al. (2022). TSH levels within the normal range and risk of mortality in euthyroid adults with diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 994048. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9682658/> [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

20. Chen, S., et al. (2014). Effect of thyroid function on outcomes in heart failure: a meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 16(7), 660–668. <https://doi.org/10.1002/ejhf.42>
21. Bertele, N., et al. (2022). Biochemical clusters predict mortality and frailty: endocrine–immune signatures in population data. *The Lancet Healthy Longevity*, 3(6), e394–e406. [https://doi.org/10.1016/S2666-3543\(22\)00022-9](https://doi.org/10.1016/S2666-3543(22)00022-9) [ScienceDirect](#)
22. Dodig, S., et al. (2024). Are we ready to integrate advanced artificial intelligence into clinical laboratory medicine? *Biochemia Medica*, 34(2), 020101. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11654238/> [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](#)
23. Çubukçu, H. C., et al. (2024). Machine learning-based clinical decision support using laboratory data. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 62(12), 2063–2076. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1037> [De Gruyter Brill](#)
24. Hou, H., et al. (2024). Artificial intelligence in the clinical laboratory. *Clinical Chimica Acta*, 549, 117458. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.117458> [ScienceDirect](#)
25. Lakhani, A., et al. (2023). Toward systems-level metabolic analysis in endocrine disease. *Endocrinology and Metabolism*, 38(4), 475–487. <https://www.e-enm.org/journal/view.php?number=2441> [e-enm.org](#)
26. Wang, H., et al. (2022). Microglia in depression: mechanisms and therapeutic targets. *Journal of Neuroinflammation*, 19, 269. <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02492-0>
27. Guo, B., et al. (2023). Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation in anxiety and depression. *Translat. Psychiatry*, 13, 46. <https://www.nature.com/articles/s41398-022-02297-y>
28. Yavropoulou, M. P., & Yovos, J. G. (2023). Immune system effects on the endocrine system. In: *Endotext*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279139/> [NCBI](#)
29. Patterson, R., et al. (2024). Novel neurosteroid therapeutics for postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*, 49, 1215–1230. <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01721-1>
30. van de Vyver, M., et al. (2023). Immunology of chronic low-grade inflammation: cardiometabolic interfaces. *Journal of Endocrinology*, 257(1), e220271. <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/257/1/JOE-22-0271.xml>