

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**INTERVALOS DE REFERENCIA DEL PERFIL HORMONAL  
FEMENINO CON METODOLOGÍA DE ELECTRO  
QUIMIOLUMINISCENCIA EN POBLACIÓN DE EDAD FÉRTIL EN  
EL LABORATORIO SUIZA LAB, SEDE MIRAFLORES, 2020.**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADA EN  
TECNOLOGÍA MÉDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA  
PATOLÓGICA.**

**Presentado por:**

**Bachiller. Cerda Alvarez, Sandra Paola**

**LIMA – PERÚ**

**2020**

**INTERVALOS DE REFERENCIA DEL PERFIL HORMONAL  
FEMENINO CON METODOLOGÍA DE ELECTRO  
QUIMIOLUMINISCENCIA EN POBLACIÓN DE EDAD FÉRTIL EN  
EL LABORATORIO SUIZA LAB, SEDE MIRAFLORES, 2020.**

Autor: Bach. SANDRA PAOLA CERDA ALVAREZ

Asesor de Tesis: Dr. MIGUEL SANDOVAL VEGAS

**Dedico este trabajo:**

A Dios, por la vida y a mi familia por todo su apoyo.

A mis padres y hermana mayor por ser mi inspiración y mi motivación diaria.

**Agradezco a:**

A Dios, por la vida y a mi familia por todo su apoyo.

A mis padres por ser mi inspiración y mi motivación diaria.

**Asesor de Tesis**

Dr. MIGUEL SANDOVAL VEGAS

**Co asesor de Tesis**

Lic. TM. JEEL MOYA SALAZAR

## ÍNDICE

CAPÍTULO I.....	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.2.1 Problema General .....	13
1.2.2 Problemas específicos .....	13
1.3 JUSTIFICACIÓN .....	14
1.4 OBJETIVOS .....	15
1.4.1 General .....	15
1.4.2 Específicos.....	15
CAPITULO II.....	17
2.1 ANTECEDENTES .....	17
2.2 BASE TEÓRICA .....	21
2.2.1 Generalidades sobre hormonas.....	21
2.2.2 Función de Hormonas .....	21
2.2.3 Tipos de señalización .....	22
2.2.4 Hormona folículo estimulante .....	22
2.2.5 Hormona luteinizante.....	24
2.2.6 Estrógeno.....	25
2.2.7 Progesterona.....	27
2.2.8 Prolactina .....	28
2.2.9 Intervalos de referencia .....	29
2.3 HIPÓTESIS.....	31
2.3.1 Hipótesis general.....	31
2.3.2 Hipótesis específicas .....	31
2.4 VARIABLES .....	31
2.4.1 Variable Dependiente .....	31
2.4.2 Variable Independiente.....	31
2.4.3 Operacionalización de variables .....	31
2.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	32
CAPITULO III.....	34
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	34
3.2 ÁMBITO DE INVESTIGACIÓN.....	34

3.3	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	34
3.3.1	Población .....	34
3.3.2	Muestra .....	35
3.3.3	Análisis de muestras serológicas.....	35
3.3.4	Criterios de inclusión .....	36
3.3.5	Criterios de exclusión .....	36
3.4	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	36
3.4.1	Técnica: Observación documental.....	36
3.4.2	Instrumento: Ficha de Recolección de datos .....	36
3.5	PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	37
3.5.1	Verificación de intervalos de referencia .....	37
3.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	38
CAPITULO IV .....		39
4.1	RESULTADOS.....	39
4.2	DISCUSIÓN .....	49
CAPITULO V .....		51
5.1	CONCLUSIONES.....	51
5.2	RECOMENDACIONES .....	52
6	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	53
ANEXOS.....		59

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b> Desenlace de la prueba de normalidad realizada por el método Kolgomorov- Smirnov dirigido a parámetros del perfil hormonal femenino.	39
<b>Tabla 2</b> Estadísticos descriptivos de los parámetros del perfil hormonal femenino.	45
<b>Tabla 3</b> Rango e intervalo de confianza del perfil hormonal femenino	47
<b>Tabla 4</b> particularidades de la verificación y transferencia del perfil hormonal femenino.	47

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>FIGURA</b>	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b> Histogramas de distribución de frecuencias de datos de FSH.	40
<b>Figura 2</b> Histogramas de distribución de frecuencias de datos de Progesterona.	41
<b>Figura 3</b> Histogramas de distribución de frecuencias de datos de LH.	42
<b>Figura 4</b> Histogramas de distribución de frecuencias de datos de Prolactina.	43
<b>Figura 5</b> Histogramas de distribución de frecuencias de datos de Estradiol.	44
<b>Figura 6</b> Estadística descriptiva de las Edades.	45
<b>Figura 7</b> Tabulación de Edades según grupo Etario	46

## Resumen

**Introducción:** Es de suma importancia para la examen de perfil hormonal femenino la valoración de los intervalos de referencia comerciales dado que se busca la uniformidad en la interpretación de resultados en la población femenina. Este estudio tuvo como objetivo, la determinación de intervalos de referencia del perfil hormonal femenino usando la metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020., **Materiales y Métodos:** Se trazó un estudio retrospectivo de corte trasversal ,en todos los resultados de análisis del perfil femenino (FSH, LH, Prolactina, Progesterona y estradiol) por el método de electro-quimioluminiscencia utilizando el equipo Cobas e411. Se empleó como base para el estudio las recomendaciones de la guía CLSI C28-A3 **Resultados:** todos los parámetros indicaron una distribución normal siendo el promedio para FSH, progesterona, LH, prolactina y estradiol de  $11.48 \pm 21.10$  mUI/ml,  $8.19 \pm 11.90$  ng/mL,  $10.98 \pm 11.55$  ng/mL,  $25.05 \pm 32.74$  ng/mL, y  $147.08 \pm 473.8$  pmol/mL, respectivamente. El 80% de parámetros mostraron una transferencia satisfactoria para los intervalos de referencia del fabricante, con excepción de estradiol que tuvo un 85.5%. de transferencia. **Conclusión:** Se desarrolló los intervalos de referencia del perfil hormonal femenino con metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020.

**Palabras claves:** intervalos de referencia, hormonas, quimioluminiscencia, calidad.

## **Abstract**

**Introduction:** The assessment of commercial reference intervals is of utmost importance for the examination of the female hormonal profile, since uniformity is sought in the interpretation of results in the female population. The objective of this study was to determine the reference intervals of the female hormonal profile using the electro chemiluminescence methodology in a population of childbearing age at the Suiza Lab, Miraflores headquarters, 2019-2020., Materials and cross-sectional view, in all the results of analysis of the female profile (FSH, LH, Prolactin, Progesterone Methods: A retrospective study was drawn up. and estradiol) by the electro-chemiluminescence method using the Cobas e411 equipment. The recommendations of the CLSI C28-A3 guideline were used as the basis for the study. Results: all parameters indicated a normal distribution, the average being for FSH, progesterone, LH, prolactin and estradiol being  $11.48 \pm 21.10$  mIU / ml,  $8.19 \pm 11.90$  ng / mL,  $10.98 \pm 11.55$  ng / mL,  $25.05 \pm 32.74$  ng / mL, and  $147.08 \pm 473.8$  pmol / mL, respectively. 80% of parameters showed a satisfactory transfer for the manufacturer's reference intervals, with the exception of estradiol, which had 85.5% transfer.

**Conclusion:** The reference intervals of the female hormonal profile were developed with electro chemiluminescence methodology in a fertile age population at the Suiza Lab laboratory, Miraflores headquarters, 2019-2020.

**Key words:** reference intervals, hormones, chemiluminescence, quality.

# CAPÍTULO I

## EL PROBLEMA

### 1.1 Planteamiento del problema

Gracias a las valoraciones e puede establecer secuencias de fenómenos que nos permiten evaluar las alteraciones fisiopatológicas que afectan eventualmente a la población femenina. El área de bioquímica en los laboratorios y con el uso de métodos Inmunobioquímicos son una herramienta clave para la valoración de hormonas femeninas circulantes que indican un estado normal o patológico en la población femenina. Estas valoraciones permiten que se interpreten los sucesos patológicos en los trastornos y enfermedades endocrinas, como la diabetes, los trastornos tiroideos y cambios de hormonas sexuales, entre otros.<sup>1</sup>

Uno de los cambios más frecuentes en población adulta son los desbalances de las hormonas sexuales que pueden ocasionar desde pérdida de libido y cambios conductuales, hasta infertilidad y otros síndromes endocrinos como el hipotiroidismo.<sup>2</sup> Para conocer con exactitud las alteraciones ,dar tratamiento y controlar posibles desbalances o cambios importantes en la población femenina , es importante la obtención de resultados confiables y muy cercanos a la realidad. Esto sin duda se podrá lograr asegurando la calidad de los resultados , ya que un error en la gestión de la calidad puede con llevar a una mala interpretación ocasionando confusión en la paciente por consiguiente la afectación en el tratamiento y salud del mismo .<sup>3,4</sup>

Para ofrecer resultados de calidad, los laboratorios clínicos deben de establecer procesos de gestión de calidad que aseguren resultados fiables.<sup>5</sup> Uno de los principales procesos de aseguramiento de la calidad es la evaluación oportuna de los intervalos de referencia que las casas comerciales atribuyen a los reactivos para la interpretación de los valores que se estimen en la población usuaria y justiprecien su normalidad.<sup>6,7</sup>

Ya que el ISO 15189:2012 y del *Clínica and Laboratory Standards Institute* (CLSI), cómo los lineamientos de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) establecen que estos intervalos deben ser verificables periódicamente y exigentemente cuando se incorporan nuevas pruebas de

análisis en una población que no ha tenido evaluaciones previas de calidad y por tanto los valores de decisión clínica no han sido correctamente posicionados.<sup>8,9</sup> Desde la década de los 60's se han utilizado , con más ahínco y mayor uniformidad los procesos de comprobación y transferencia de intervalos de referencia comerciales para diferentes analitos en química clínica, inmunología, y hematología.<sup>6,7,10,11,12,13,14,15</sup> Sin embargo, en nuestra comunidad existen analitos que aún no han sido evaluado, como el perfil tiroideo o el perfil hormonal femenino. El valorar si los intervalos de referencia comerciales pueden o no ser transferibles a los medidos nos otorga una uniformidad en la interpretación clínica de los resultados de análisis clínicos hormonales que garantiza la calidad de atención sanitaria en los pacientes que presentan alteraciones a nivel hormonal, en especial a la población femenina que es más propensa a sufrir cambios de este tipo, más incluido los perfiles femeninos que son de utilidad para diversos trastornos.

Ante esta problemática, nos planteamos el siguiente problema de investigación:

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema General**

¿Cuáles son los intervalos de referencia del perfil hormonal femenino con metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?

### **1.2.2 Problemas específicos**

1. ¿Cuáles son los intervalos de referencia del estradiol en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?
2. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de progesterona en población de edad fértil laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?
3. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de la hormona folículo estimulante (FSH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?

4. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de la hormona luteinizante (LH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?
5. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de prolactina en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?

### **1.3 Justificación**

En el Perú en los últimos años la salud se ha producido una mejora importante, esto se les atribuye a mejoras en el acceso de seguro integral de salud (SIS) aunque sigue representando un reto para el ministerio de Salud para que todos puedan acceder a ello. La salud femenina representa uno de los objetivos de interés para las Naciones Unidas desde los Objetivos del Milenio hasta los Objetivos de Desarrollo sostenible para el 2030. Parte del aseguramiento de la calidad en salud son los procesos de prevención de enfermedades que afectan al grupo poblacional femenino, ya que durante su evaluación clínica requieren de exámenes complementarios que evidencien las alteraciones del equilibrio fisiológico. Para cumplir con evidenciar los cambios en los niveles hormonales, que son desencadenantes de cambios en la regulación hormonal y alteraciones metabólicas, es importante cuantificar los niveles hormonales y asegurar que las mediciones sean lo más semejantes a la realidad posible (3).

Este aseguramiento se desarrolló bajo los criterios de la gestión de calidad que los laboratorios de análisis clínico deben de anteponer a sus prácticas analíticas. El interpretar los intervalos de los “normal” y “anormal” en una determinación serológica es de vital importancia para definir quiénes van a requerir de una terapéutica y en quienes se deben de buscar otras condicionantes de las alteraciones, o quienes se encuentran sin cambios aparentes y por tanto no padecen de alteraciones hormonales.

Para evitar estos errores, y con el objetivo de cumplir con los estándares de calidad que la ISO 15189:2012 propone para cada determinación serológica es necesario evaluar diversos campos fluctuantes de calidad durante la práctica clínica de análisis de laboratorio. En este estudio por ello, se evaluará los intervalos de referencia del perfil hormonal femenino en población adulta en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2020.

El aporte teórico del presente estudio se fundamenta en la posibilidad de realizar por primera vez la evaluación de intervalos de referencia y la transferencia de datos del perfil hormonal femenino, a fin de interpretar correctamente los resultados de las evaluaciones analíticas.

El aporte práctico del estudio radica en el desarrollo operativo de la verificación de intervalos de referencia en pruebas inmunoenzimáticas del perfil hormonal femenino en población adulta de Lima, pudiendo estimar los intervalos, evaluarlos y luego aplicarlos para su interpretación durante la práctica clínica.

El aporte metodológico del estudio radica en el manejo cuantitativo de datos para estimar los intervalos de referencia, verificar sus resultados e interpretar su transferencia dentro de los intervalos comerciales para el perfil hormonal femenino.

Finalmente, el aporte social estará evidenciado en el aseguramiento de calidad que tendrán los resultados de los pacientes al ser interpretados con intervalos evaluados y verificados del perfil hormonal femenino, a fin de evitar errores de interpretación y destinar una correcta actitud médica terapéutica.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 General**

Determinar los intervalos de referencia del perfil hormonal femenino con metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020.

### **1.4.2 Específicos**

1. Determinar los intervalos de referencia del estradiol en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020
2. Determinar los intervalos de referencia de progesterona en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020

3. Determinar los intervalos de referencia de la hormona folículo estimulante (FSH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020
4. Determinar los intervalos de referencia de la hormona luteinizante (LH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020.
5. Determinar los intervalos de referencia de prolactina en población adulta en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2020.

## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes

**Retener et al. (2020)** determinaron los intervalos de referencia para analitos comúnmente medidos relacionados con la endocrinología reproductiva en una cohorte de individuos sanos transgénero en terapia hormonal de feminización estable. Las personas transgénero sanas a las que se les había prescrito estrógeno (n = 93) durante al menos un año fueron reclutadas. La testosterona total y el estradiol se midieron mediante Inmunoensayo y espectrometría de masas; RH, FSH, globulina fijadora de hormonas sexuales, prolactina, progesterona, hormona Antimulleriana (AMA) y sulfato de Deshidroepiandrosterona (DHEAS) se midieron mediante Inmunoensayo. Calcularon la testosterona libre. Los intervalos de referencia (95% central) se calcularon de acuerdo con las pautas del CLSI. Sus resultados demostraron que la distribución de los resultados para las mujeres transgénero fue diferente de lo que se esperaría de los hombres o mujeres en todas las mediciones. El uso de espironolactona se asoció con cambios en la distribución de resultados de AMH, FSH, LH y progesterona. En comparación con la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tándem (LC / MS / MS), el Inmunoensayo fue suficiente para la mayoría de las mediciones de estradiol y testosterona total; La testosterona libre agregó poco valor clínico más allá de la testosterona total. Concluyen que los intervalos de referencia específicos para mujeres transgénero deben aplicarse al evaluar analitos endocrinos reproductivos..<sup>16</sup>

**Frederiksen et al. (2020)** establecieron los intervalos de referencia específicos para estrógeno (E1) y estradiol (E2) a lo largo de la vida para evaluar las diferencias de sexo utilizando el método de LC-MS / MS de última generación para la cuantificación de E1, E2 y estriol (E3). Desarrollaron el método LC-MS/MS y la construcción de rangos de referencia de estrógenos en una cohorte transversal basadas en la población de las grandes áreas de Copenhague y Aarhus, donde incluyeron a 1838 participantes sanos de 3 meses a 61 años. Dado los datos

obtenidos de la investigación son indicativos del desarrollo y validación del método LC-MS /MS diluidos con Isotopos para las evaluaciones de las muestras en estudio. Se obtuvieron como límites de detección 3pmol /L(E1), 4pmol /L(E2) y 12pmol /L(E3), correspondientemente. Se pudo diferenciar por la sensibilidad del método utilizado las concentraciones en mujeres y hombres de E1 y E2 en niños, las niñas presentaron niveles de E2 que oscilaron entre >LOD y en la pubertad presentaron 100pmol mientras que durante la infancia presentaron <20pmol /L. la E1 y E2 se vieron incrementados con la edad y la pubertad, teniendo una variación durante el ciclo menstrual. La E1 a comparación de la E2 fue menor en niñas y mujeres pre-menopausia y aumentado en posmenopausia. En los niños, E1 y E2 aumentaron con la edad y la etapa puberal, mientras que en los hombres se observaron pequeños cambios con la edad. Confirmaron altas concentraciones de E3 en mujeres embarazadas. Los autores concluyen que los rangos de referencia de cuantificación simultánea de E1 y E2 mediante el método LC-MS/MS es altamente sensible y proporciona una herramienta invaluable en la práctica clínica y en futuros estudios de investigación.<sup>17</sup>

**Verdonk et al. (2019)** la medición diaria del estradiol en suero lo realizaron en 30 mujeres pre menopáusicas, 64 hombre y 33 mujeres posmenopausias. Se realizó una comparación de métodos mediante el método de referencia CDC para evaluar la precisión del método. El estradiol tuvo como intervalo de referencia en la fase folicular teniendo: (días -15 a -6) fue 31–771 pmol / L; durante la fase folicular tardía (días -5 a -1) 104-1742 pmol / L; durante el pico LH (día 0) 275–2864 pmol / L; durante la fase lútea temprana (días +1 a +4) 95–1188 pmol / L; durante la fase lútea media (días +5 a +9) 151-1941 pmol / L; durante la fase lútea tardía (días +10 a +14) 39-1769 pmol / L. Para los hombres el intervalo de referencia fue de 12-136 pmol / L y para las mujeres posmenopáusicas <26 pmol / L. Concluyen que para la toma de decisiones médicas los intervalos de referencia del estradiol pueden ser usados para todos los métodos trazables de LC-MD/ MS.<sup>18</sup>

**Yu et al. (2018)** Establecieron los intervalos de referencia en siete

hormonas femeninas con un estudio multicéntrico nacional siendo estas: hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL), testosterona total (TT), testosterona libre (FT), testosterona biodisponible (BAT) y estrógeno (E2), así como globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Como población tuvieron 1043 hombres adultos de 5 principales ciudades de china (Beijing, Hangzhou, Guangzhou, Dalian y Urumqi); utilizaron el analizador de Inmunoensayo automatizado para medir dichas hormonas. Los Intervalos de referencia se calcularon utilizando el método paramétrico. Sus resultados demostraron que Dalian y Hangzhou tenían valores de E2 significativamente más altos que otras ciudades; la edad fue una fuente importante de variación para FSH, LH, PRL, SHBG, FT y BAT. FSH, LH y SHBG aumentaron significativamente con la edad, mientras que PRL, FT y BAT disminuyeron con la edad. TT no mostró cambios significativos relacionados con la edad. La mediana para los intervalos de referencia derivada sin división por edad fue la siguiente: FSH, 5.6 (1.9-16.3) UI/L; LH, 4.2 (1.6-10.0) UI/L; PRL, 189 (88-450) mUI/L; E2, 85 (4,7-195) pmol/L; SHBG, 29,4 (11,5-66,3) nmol/L; TT, 15,6 (7,4-24,5) nmol/L; FT, 0,31 (0,16-0,52) nmol/L; y MTD, 8.0 (3.7-13.2) nmol/L. En acuerdo con las diferencias entre ciudades y edades se derivaron los intervalos de referencias. Como conclusión se establecieron intervalos de referencia para las hormonas sexuales y SHBG en hombres chinos aparentemente sanos, teniendo en cuenta la edad.<sup>19</sup>

**Schüring et al. (2018)** con las plataformas de Inmunoensayo Advia Centaur e inmulite 2000xp (siemens healthcare, Alemania) lograron establecerlos intervalos de referencia para el estradiol, progesterona, LH, FSH, P.R.L .En 220 hombres ,139 mujeres posmenopáusicas .los resultados obtenidos mostraron 2 tipos de discrepancias entre las plataformas a pesar de mostrar un buen acuerdo entre los intervalos comerciales del ensayo .Primero, los intervalos para la PRL en las mujeres fueron influenciados por el estado hormonal, y el análisis de partición apoyó su separación en subgrupos basados en el ciclo menstrual. Como segundo punto para el estradiol en la fase folicular el límite superior fue así la mitad del límite brindado por el fabricante. Esta discrepancia se atribuyó a la

definición estricta de la fase folicular (establecida de manera consistente en los días 3-5 después del inicio de la menstruación). Sus resultados sugieren que los valores de referencia para la PRL deben ser específicos de género y explicar la fase del ciclo menstrual. Para acoplar poblaciones y así dictaminar intervalos de referencia endocrinos se necesitan criterios de selección claro según los resultados que obtuvieron. Esta discrepancia se atribuyó a la definición estricta de la fase folicular (establecida de manera consistente en los días 3-5 después del inicio de la menstruación). Sus resultados además sugieren que los valores de referencia para la PRL deben ser específicos de género y explicar la fase del ciclo menstrual. Esta discrepancia se atribuyó a la definición estricta de la fase folicular (establecida de manera consistente en los días 3-5 después del inicio de la menstruación). En conclusión, el estudio sugiere que los valores de referencia para la PRL deben ser específicos de género y explicar la fase del ciclo menstrual. Los resultados también enfatizan que se requieren criterios de selección claros cuando se ensamblan poblaciones para establecer intervalos de referencia endocrinos.<sup>12</sup>

**Radicioni et al. (2013)** realizaron una evaluación de calidad externa para FSH, LH y testosterona. Para ello evaluaron 15 alícuotas de 5 grupos de suero en múltiples repeticiones por 16 laboratorios italianos con 5 Inmunoensayo automatizados (Abbott Architect, DiaSorin Liaison, Perkin-Elmer AutoDelfia, Roche Elecsys, Siemens Immulite 2000) y 1 radioinmunoensayo (Adaltis). Sus resultados demostraron que la varianza fue inferior al 12% para FSH, entre 11.61% y 14.76% para LH, y entre 9.57% y 12.48% para testosterona. La precisión del ensayo fue buena, excepto para Elecsys a bajas concentraciones de FSH y para Immulite a bajas concentraciones de LH y testosterona. Architect mostró un sesgo negativo para FSH y LH y un sesgo positivo para testosterona; Liaison mostró un sesgo positivo para LH; Elecsys un sesgo positivo para FSH y un sesgo negativo para testosterona; Immulite un sesgo positivo para FSH; AutoDelfia un sesgo negativo para la FSH y un sesgo positivo para la testosterona. Se detectó que los rangos de referencia en extremo inferior variaron ampliamente, incluyendo a los laboratorios que utilizaron el mismo

ensayo. Concluyen que el rendimiento analítico de los Inmunoensayo ampliamente utilizados para FSH, LH y testosterona muestra un grado de consistencia de regular a fuerte. Para llegar a un consenso de uso clínico, los expertos en clínica y laboratorio evaluarán los intervalos de referencia.<sup>20</sup>

## **2.2 Base teórica**

### **2.2.1 Generalidades sobre hormonas**

Hormona que deriva de la palabra griego, significa puesto en movimiento, es cualquier miembro de una clase de moléculas de señalización, producidas por glándulas específicas en organismos multicelulares, que son transportadas por el sistema circulatorio hacia órganos distantes para regular la fisiología y el comportamiento.<sup>21</sup> Las hormonas presentan diversas estructuras químicas, principalmente de tres clases:

- eicosanoides
- esteroides
- derivados de aminoácidos (aminas, péptidos y proteínas)

### **2.2.2 Función de Hormonas**

Las hormonas tiene como función fisiológica la señalización hormonal que implica los siguiente :<sup>22</sup>

- Biosíntesis de una hormona particular en un tejido particular.
- Almacenamiento y secreción de la hormona.
- Transporte de la hormona a las células objetivo
- Reconocimiento de la hormona por una membrana celular asociada o intracelular del receptor de proteína
- Retransmisión y amplificación de la señal hormonal recibida a través de un proceso de transducción de señal.

Estas actividades conducen a una respuesta celular. La reacción de las células diana puede ser reconocida por las células productoras de hormonas originales, lo que lleva a una regulación negativa en la producción de hormonas. Este es un ejemplo de un ciclo de retroalimentación negativa homeostática.<sup>22</sup>

Las células que producen hormonas son de un tipo celular especializado, que reside dentro de una glándula endocrina particular, como la glándula tiroides,

los ovarios y los testículos. Las hormonas salen de su célula de origen por exocitosis u otro medio de transporte de membrana. El modelo jerárquico es una simplificación excesiva del proceso de señalización hormonal. Los receptores celulares de una señal hormonal particular pueden ser uno de varios tipos de células que residen en varios tejidos diferentes, como por ejemplo la insulina, que desencadena una amplia gama de efectos fisiológicos. Dependiendo de las señales hormonales los distintos tipos de tejidos responden de manera distintas las células .<sup>21</sup>

### **2.2.3 Tipos de señalización**

La liberación de hormonas regulara el efecto de las mismas, ya que pueden ser liberadas de diferentes maneras.<sup>23</sup> no todas la hormonas que libera una célula a la sangre se juntan con un receptor en un objetivo . Los principales tipos de señalización hormonal son:

- Endocrino: actúa sobre la célula objetivo después de ser liberado al torrente sanguíneo.
- Paracrino: actúa en una célula cercana y no tiene que ingresar a la circulación general.
- Autocrino: afecta el tipo de célula que lo secretó y causa un efecto biológico.
- Intracrino: actúa intracelularmente en la célula que lo sintetizó.

### **2.2.4 Hormona folículo estimulante**

La hormona folículo estimulante (FSH) es una hormona gonadotrópica poli peptídica de la glucoproteína FSH que se sintetiza y es segregada por las células gonadotrópicas de la glándula pituitaria anterior<sup>23</sup>, y regula el desarrollo, crecimiento, maduración puberal, y los procesos reproductivos del cuerpo. La FSH y la hormona luteinizante (LH) trabajan juntas en el sistema reproductivo.<sup>23,24</sup>

quien regula el desarrollo, el crecimiento, la maduración puberal y los procesos reproductivos del cuerpo humano es la FSH.<sup>25</sup> Tanto en hombres

como en mujeres, la FSH estimula la maduración de las células germinales primordiales. En los hombres, la FSH induce las células de Sertoli para secretar proteínas de unión a andrógenos (SPA), reguladas por la retroalimentación negativa de la inhibina. Específicamente, la activación de las células de Sertoli por FSH sostiene la espermatogénesis y estimula la secreción de inhibina B. En las mujeres, la FSH inicia el crecimiento folicular, que afecta específicamente a las células de la granulosa. Con el aumento concomitante de la inhibina B, los niveles de FSH luego disminuyen en la fase folicular tardía. Esto parece ser crítico para seleccionar solo el folículo más avanzado para proceder a la ovulación. Al final de la fase lútea, hay un ligero aumento en la FSH que parece ser importante para comenzar el próximo ciclo ovulatorio.<sup>22</sup>

Actualmente no se conoce con exactitud el control de la medición de la FSH que está regulada por la glándula pituitaria. Los pulsos de baja frecuencia de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) aumentan los niveles de ARNm de FSH en modelos animales,<sup>26</sup> pero no está directamente relacionado con un aumento en la FSH circulante.<sup>27</sup> Se ha demostrado que la GnRH es de suma importancia en la secreción de FSH, con la desconexión hipotalámica-hipofisaria que conduce a la interrupción de la FSH. El retorno de la secreción de FSH esta mediada por la administración de GnRH. La FSH está sujeta a la retroalimentación de estrógenos desde las gónadas a través del eje hipotalámico hipofisario gonadal.<sup>22,26</sup>

La FSH estimula el crecimiento y el reclutamiento de folículos ováricos inmaduros en el ovario. En los folículos antrales tempranos, la FSH es el principal factor de supervivencia que rescata a los folículos antrales pequeños (de 2 a 5 mm de diámetro para los humanos) de la apoptosis. En el período de transición de la fase lútea-folicular, los niveles séricos de progesterona y estrógeno (principalmente estradiol) disminuyen y ya no suprimen la liberación de FSH, por consiguiente, la FSH alcanza su punto máximo aproximadamente el día tres. La cohorte de pequeños folículos antrales es normalmente suficiente en número para producir suficiente inhibina B para reducir los niveles séricos de FSH.<sup>22</sup>

La disminución de los pequeños folículos Antrales es resultado del inicio de la pre-menopausia en las mujeres, ya que se da una inhibición reducida de la

inhibina B para restar totalmente la FSH por ende el nivel sérico de la FSH aumenta. Por último el nivel de FSH se eleva tanto que da como resultado una baja regulación de los receptores de la FSH, luego de la menopausia , cualquier folículo secundario pequeño restante ya no tiene receptores de FSH ni LH.<sup>28</sup>

El aumento en los niveles séricos de estradiol tiene como consecuencia una disminución en la producción de FSH al inhibir la producción de GnRH en el hipotálamo.<sup>29</sup> La disminución en el nivel de FSH en suero hace que los folículos más pequeños experimenten atresia, ya que carecen de suficiente sensibilidad a la FSH para sobrevivir. Usualmente, dos folículos alcanzan la etapa de 10 mm al mismo tiempo por casualidad y como ambos son igualmente sensibles a la FSH, los dos sobreviven y crecen en un entorno con poca FSH y, por lo tanto, pueden ocurrir dos ovulaciones en un ciclo que posiblemente conduzca a gemelos no idénticos.

### **2.2.5 Hormona luteinizante**

La hormona LH es producida por la glándula pituitaria anterior; En las mujeres, un aumento de LH desencadena la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo.<sup>22</sup> En los hombres, donde la LH también se denominó hormona estimulante de células intersticiales (ICSH), estimula la producción de testosterona en las células de Leydig.<sup>30</sup>

La LH actúa sinérgicamente con la FSH, esta apoya las células de la teca en los ovarios que proporcionan andrógenos y precursores hormonales para la producción de estradiol. En el inicio del periodo menstrual, la FSH inicia el crecimiento folicular, afectando específicamente a las células de la granulosa.<sup>31</sup> Con el aumento de los estrógenos, los receptores de LH también se expresan en el folículo en maduración, lo que hace que produzca más estradiol. Eventualmente, cuando el folículo ha madurado completamente, un aumento en la producción de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona por el folículo inhibe la producción de estrógenos, lo que conduce a una disminución en la mediación de la retroalimentación negativa de GnRH en el hipotálamo, que luego estimula la liberación de LH desde la pituitaria anterior.<sup>32</sup> El mecanismo de retroalimentación positiva del estradiol es otra teoría del pico de la LH. Al alcanzar un umbral desconocido los niveles siguen en aumento mediante la

fase folicular, esto resulta en el pico de la LH. Este efecto es opuesto al mecanismo habitual de retroalimentación negativa presentado en niveles más bajos. La LH solo dura de 24 a 48 horas cuando la producción aumenta. Esta "oleada de LH" desencadena la ovulación, por lo tanto, no solo libera el óvulo del folículo, sino que también inicia la conversión del folículo residual en un cuerpo lúteo que, a su vez, produce progesterona para preparar el endometrio para una posible implantación. Durante las segundas dos semanas del ciclo menstrual la LH es de suma importancia para mantener la función lútea. Si se inicia la gestación, los niveles de LH disminuirán y la función lútea se mantendrá por la acción de la hCG (gonadotropina coriónica humana), una hormona igual a la LH, pero secretada por la nueva placenta.<sup>30</sup>

Los efectos de retroalimentación negativa generados por esteroides gonadales en la liberación de GnRH-1 a nivel del hipotálamo y en los gonadotropos, disminuyendo su sensibilidad a la GnRH. Por otro lado, también se produce en el eje gonadal de los mamíferos hembras y es responsable de la oleada de LH en el ciclo medio que estimula la ovulación. La reducción drástica de la síntesis de estrógenos y aumento marcado en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo en el ovario, esta mediada por la ruptura del folículo ovárico cuando hay ovulación restableciendo una retroalimentación predominantemente negativa sobre la secreción hipotalámica de GnRH-1.<sup>33</sup>

Los niveles de LH son normalmente bajos durante la infancia y, en las mujeres, son altos después de la menopausia. Como la LH se secreta como pulsos, es necesario seguir su concentración durante un período de tiempo suficiente para obtener información adecuada sobre su nivel en sangre. Durante los años reproductivos, los niveles típicos están entre 1–20 UI/L. Se observan altos niveles fisiológicos de LH durante que por lo general duran 48 horas. En los hombres mayores de 18 años, los rangos de referencia se estimaron en 1.8–8.6 UI / L.<sup>34</sup>

### **2.2.6 Estrógeno**

El estrógeno es la principal hormona sexual femenina. Es responsable del desarrollo y la regulación del sistema reproductivo femenino y las características sexuales secundarias. Hay tres estrógenos endógenos

principales en las mujeres que tienen actividad hormonal estrogénica, estas son las principales formas naturales de estrógeno en las mujeres: estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3). tipo de estrógeno llamado estetrol (E4) se produce solo durante el embarazo.

Los estrógenos se sintetizan en vertebrados, así como en algunos insectos.<sup>35</sup> Su presencia sugiere que las hormonas sexuales estrogénicas tienen un apólogo antiguo. Cuantitativamente, los estrógenos circulan a niveles más bajos que los andrógenos tanto en hombres como en mujeres.<sup>36</sup> Si bien los niveles de estrógeno son significativamente más bajos en los hombres en comparación con las mujeres, los estrógenos, sin embargo, también tienen importantes funciones fisiológicas en los hombres.<sup>37</sup>

Como todas las hormonas esteroides, los estrógenos se difunden fácilmente a través de la membrana celular. Una vez dentro de la célula, se unen y activan los receptores de estrógenos que a su vez modulan la expresión de muchos genes.<sup>38</sup> Además, los estrógenos se unen y activan los receptores de estrógenos de membrana de señalización rápida como GPER (GPR30).<sup>39</sup>

Las acciones del estrógeno están mediadas por el receptor de estrógeno, una proteína nuclear dimérica que se une al ADN y controla la expresión génica. Al igual que otras hormonas esteroides, el estrógeno ingresa pasivamente a la célula donde se une y activa el receptor de estrógeno. El complejo estrógeno-receptor se une a secuencias de ADN específicas llamadas elementos de respuesta hormonal para activar la transcripción de genes diana. Dado que el estrógeno ingresa a todas las células, sus acciones dependen de la presencia de receptores celulares, estos se expresan en tejidos específicos, incluidos el ovario, el útero y la mama. Los efectos metabólicos del estrógeno en las mujeres posmenopáusicas se han relacionado con el polimorfismo genético.<sup>40</sup>

Si bien los estrógenos están presentes tanto en hombres como en mujeres, generalmente están presentes en niveles significativamente más altos en mujeres en edad reproductiva. Estos promueven el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas, como los senos, y además participan en la ampliación del endometrio y otros aspectos de la regulación del ciclo menstrual. En los hombres, el estrógeno regula ciertas funciones del

sistema reproductivo importantes para la maduración de los espermatozoides y puede ser necesario para una libido saludable.<sup>41,42</sup>

### **2.2.7 Progesterona**

Progesterona hormona esteroide endógeno y hormona sexual progestágena involucrada en el ciclo menstrual, el embarazo y la embriogénesis de humanos y otras especies.<sup>43</sup> Pertenece a un grupo de hormonas esteroides llamadas progestágenos, y es el principal progestágeno en el cuerpo. La progesterona tiene una variedad de funciones importantes en el cuerpo. También es un intermediario metabólico crucial en la producción de otros esteroides endógenos, incluidas las hormonas sexuales y cortico esteroides, y juega un papel importante en la función cerebral como un neuroesteroide.<sup>22,44</sup>

La progesterona tiene una serie de efectos fisiológicos que se amplifican en presencia de estrógenos. Los estrógenos a través de los receptores de estrógenos inducen o regulan al alza la expresión de los receptores de progesterona. Un ejemplo de esto es en el tejido mamario, donde los estrógenos permiten que la progesterona medie el desarrollo lóbulo alveolar.<sup>45</sup>

Los niveles elevados de progesterona reducen de manera potente la actividad de retención de sodio de la aldosterona, lo que resulta en natriuresis y una reducción en el volumen de líquido extracelular. La abstinencia de progesterona, por otro lado, se asocia con un aumento temporal en la retención de sodio (natriuresis reducida, con un aumento en el volumen de líquido extracelular) debido al aumento compensatorio en la producción de aldosterona, que combate el bloqueo del receptor de mineralocorticoides por el aumento previamente del nivel de progesterona.<sup>46</sup>

La progesterona tiene efectos clave a través de la señalización no genómica en los espermatozoides humanos a medida que migran a través del tracto femenino antes de que ocurra la fertilización, aunque los receptores aún no se han identificado.<sup>40</sup> La caracterización detallada de los eventos que ocurren en los espermatozoides en respuesta a la progesterona ha aclarado ciertos eventos, incluidos los transitorios intracelulares de calcio y ha mantenido los cambios, oscilaciones lentas del calcio, ahora se cree que posiblemente regula la motilidad.<sup>22</sup>

Durante el embarazo la progesterona convierte el endometrio en su etapa secretora para preparar el útero para la implantación. Al mismo tiempo, la progesterona afecta el epitelio vaginal y el moco cervical, haciéndolo espeso e impenetrable para los espermatozoides. La progesterona es antimitogénica en las células epiteliales endometriales y, como tal, mitiga los efectos tropicales del estrógeno.<sup>47</sup> Si el embarazo no ocurre, los niveles de progesterona disminuirán, lo que conducirá, en el ser humano, a la menstruación. Durante la implantación y la gestación, la progesterona parece disminuir la respuesta inmune materna para permitir la aceptación del embarazo.<sup>48</sup>

Contractilidad del músculo liso uterino está ligada a la disminución de progesterona, este efecto contribuye a la prevención del parto prematuro. Una caída en los niveles de progesterona facilita el inicio del parto.<sup>22</sup> Además, la progesterona inhibe la lactancia durante el embarazo. La caída en los niveles de progesterona después del parto es uno de los desencadenantes de la producción de leche. El feto metaboliza la progesterona placentaria en la producción de esteroides suprarrenales.<sup>22</sup>

### **2.2.8 Prolactina**

La prolactina (PRL), es una hormona luteotrópica con un amplio rol en las hembras de los mamíferos en la producción de leche y en otros procesos en varios animales.<sup>49</sup> Esta hormona es secretada en la hipófisis en respuesta a estímulos como la alimentación, el apareamiento, etc. Esta secreción es pulsátil entre eventos, jugando un rol esencial en el metabolismo, el desarrollo pancreático y la regulación del sistema inmune.

La prolactina tiene importantes funciones relacionadas con el ciclo celular como factor de crecimiento, diferenciación y anti apoptótico.; también como regulador de funciones sanguíneas e inmunológicas mediante actividades endocrinas, autocrinas, y paracrinas.<sup>49</sup> La secreción de esta hormona se regula con el hipotálamo y en existen variantes pequeñas y grandes.<sup>22</sup>

En el comportamiento materno esta hormona juega un papel clave.<sup>50</sup> Además, esta hormona en concentraciones elevadas reduce los niveles de estrógeno y testosterona.<sup>40</sup> En condiciones normales esta hormona actúa como una gonadotropina débil, suprimiendo al mismo tiempo la secreción de GnRH. En varones esta hormona incrementan los receptores de LH en las células de

Leydig, incrementando la secreción de testosterona, ergo la espermatogénesis.<sup>51</sup> También sucede lo mismo con las células precursoras de oligodendrocitos, que recubren de mielina los axones.<sup>52</sup> Otras acciones están relacionada con la sustancia surfactante pulmonar fetal al término de la gestación, la tolerancia inmune del feto, y promueve la neurogénesis en el cerebro materno y fetal.<sup>53</sup>

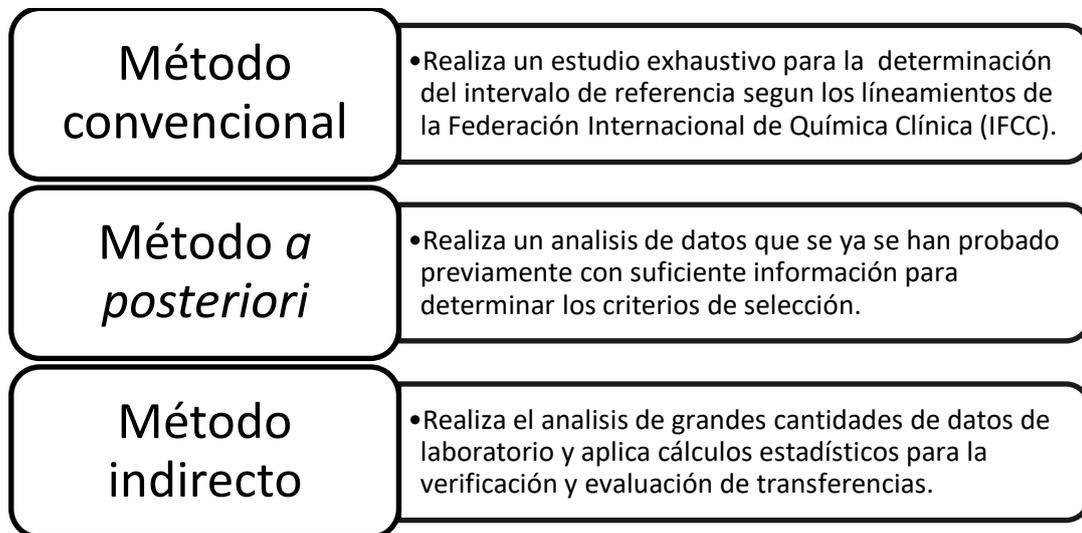
### **2.2.9 Intervalos de referencia**

Un intervalo de referencia es un rango que se le atribuye a un mensurado para que establezca diferencias con los valores séricos determinados en un análisis de laboratorio para establecerlo como normal o patológico. Estos intervalos tienen un 95% de confianza eso quiere decir que incluyen a la casi totalidad de individuos sanos dentro de estos límites de referencia. Estos resultados son reportados por los laboratorios clínicos para el uso por parte de los médicos en el diagnóstico de las funciones fisiológicas de los individuos evaluados, Estos intervalos entonces, deben de estar preparados en base a los datos de la población usuaria, ya que estos límites se usaran como valores de decisión médica.<sup>54,55</sup> .

El término de intervalos de referencia fue introducido por Gräsbeck y Saris a fines de los sesenta, debido a los reducidos métodos de evaluación de calidad y al número limitado de pruebas ocasionando contrariedades en los valores de análisis clínicos en las poblaciones analizadas.<sup>29</sup> Desde entonces la definición de intervalos de referencia se ha transformado en un punto clave para el aseguramiento de calidad de los laboratorios que contribuye en la toma de decisiones clínicas.<sup>56</sup>

Barth (2009) indico que los intervalos de referencia son los factores críticos para guiar a los médicos hacia una correcta toma de decisiones.<sup>57</sup> Asimismo, aseguró que el desarrollo y el uso de intervalos de referencia están relacionado con la salud de los pacientes y derivan en procesos de diagnóstico o tratamiento de la población, basada en datos de referencia que fueron estimados en una población estándar, y que no expresa los datos de la población en cuestión hasta su verificación que definirán límites específicos de decisiones médicas.<sup>58,59</sup>

Conforme las investigaciones realizadas en las cuatro últimas década <sup>60,61</sup> se han propuesto tres métodos para la determinación y verificación de los intervalos de referencia son:



**Figura 1.** Métodos para la determinación de intervalos de referencia.

Debido a que el primer método es altamente costo, involucra grandes grupos de análisis y requiere intervalos de tiempo para su análisis es poco aplicado en los laboratorios de análisis clínicos en el mundo entero. Se deben de evaluar entonces los valores que permiten verificar los datos y transferirlos a la población de adultos sanos para conocer si estos son aplicables como valores de decisión clínica de los usuarios.<sup>32</sup>

El método que es ampliamente usado para la determinación de intervalos de referencia es el método clásico que ha sido usado en diferentes realidades y muchos países.<sup>25,24,31,33,62</sup> Estos protocolos están basados en los lineamientos de la IFCC inicialmente, y que luego han sido definidos en las guía de la Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).<sup>63</sup> El primer documento para la verificación de datos fue la normativa IFCC C278-P3 que derivó luego de múltiples ensayos en la guía CLSI EP28 que ya está en su tercera versión y que establece en 12 pasos los procesos para la evaluación de intervalos de referencia.

## **2.3 Hipótesis**

### **2.3.1 Hipótesis general**

Los intervalos de referencia están dentro de los parámetros internacionales del perfil hormonal femenino con metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019-2020.

### **2.3.2 Hipótesis específicas**

1. Los intervalos de referencia del estradiol en población adulta son de 27-161 pg/ml.
2. Los intervalos de referencia de progesterona en población adulta son de 5-20 ng/dl.
3. Los intervalos de referencia de la hormona folículo estimulante (FSH) en población adulta es de 3-9 mU/ml.
4. Los intervalos de referencia de la hormona luteinizante (LH) en población adulta es de 2-10 mU/ml.
5. Los intervalos de referencia de prolactina en población adulta son de 0-20 ng/ml.

## **2.4 Variables**

### **2.4.1 Variable Dependiente**

Intervalo de referencia

### **2.4.2 Variable Independiente**

Perfil hormonal femenino

### **2.4.3 Operacionalización de variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>TIPO</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ESCALA/CATEGORÍA</b>
-----------------	-----------------	-------------	------------------	-------------------------

Intervalo de referencia	Rango en el que oscilan los datos un conjunto de analitos estándares	Cuantitativo ordinal	Percentil	P2.5% a P97.5%
Perfil hormonal femenino	Conjunto de análisis que determinan los niveles séricos de hormonas sexuales femeninas	Cuantitativo de intervalo	LH FSH Estradiol Progesterona Prolactina	2- 10 mU/ml 2 -9 mU/ml 27-161 pg/ml 5-20 ng/dl 0-20 ng/ml .

## 2.5 Definición de términos

**Intervalo:** rango en el que fluctúan los valores de una característica de un elemento respecto a los valores que pudieran determinarse (60).

**Hormona:** molécula, principalmente derivado glucoproteico, con características biológicas funcionales que actúa modificando las características fisiológicas (45).

**Referencia:** valor establecido como estandarizado que antepone y determina la comparabilidad con otros valores analizados (60).

**Calidad:** características inherentes de los procesos y las propiedades que permiten desarrollar la valoración de un componente sobre el resto de sus connaturales con las mismas características (45).

**Quimioluminiscencia:** técnica de producción de luz obtenida a través de reacciones químicas y bioquímicas que son precedidas para la detección de la unión antígeno-anticuerpo para la detección de moléculas de interés (60).

## **CAPITULO III**

### **DISEÑO Y MÉTODO**

#### **3.1 Tipo de investigación**

Según la manipulación de la variable, este estudio fue descriptivo ya que no se realizará ninguna modificación indirecta o directa de las variables de estudio.

Según el tiempo de mediciones, este estudio fue retrospectivo ya que se recolectaron los datos desde el año 2019

Según el número de mediciones, este estudio fue transversal ya que las evaluaciones de los datos para establecer el intervalo de referencia se realizarán una vez en el tiempo.

Según el enfoque metodológico, este estudio fue cuantitativo ya que el manejo de los datos numéricos será con pruebas paramétricas para cada intervalo de referencia de cada analito.

#### **3.2 Ámbito de Investigación**

El ámbito espacial y temporal en el que se desarrolló este estudio incluye el Laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores durante el año 2020. Este laboratorio brinda el servicio de análisis clínicos a muchos centros de salud públicos y privados, estos incluyen pruebas de bioquímica, hematología, inmunología, microbiología, etc. La temática que abordará el estudio será el de gestión de calidad en laboratorio clínico. La línea de investigación es Ciencia, Salud y Medio Ambiente.

#### **3.3 Población y muestra**

##### **3.3.1 Población**

La población del estudio estará conformada por las muestras de sangre de pacientes mujeres mayores de 18 años que estén entre el 3er y 5to día del ciclo menstrual (fase folicular) con el fin de que puedan ser analizados y comparados con los valores referenciales estandarizados ya que las hormonas femeninas fluctúan según la fase en la que se encuentre atendidos en el en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores que se realicen el perfil hormonal femenina durante los años 2019-2020.

### 3.3.2 Muestra

La muestra del estudio la constituyeron las muestras de sangre de pacientes mujeres mayores de 18 años que estén entre el 3er y 5to día del ciclo menstrual (fase folicular) ya que así se podrá evaluar los valores reales de las hormonas ya que son variables según la fase en la que se encuentren siendo en la fase folicular donde se encuentran más estable ,estos serán atendidos en el en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores que se realicen el perfil hormonal femenina durante los años 2019-2020 que cumplan los criterios de inclusión según la guía CLSI EP28 A3C.

### 3.3.3 Análisis de muestras serológicas

La colección de muestras se realizará por venopunción con el sistema BD Vacuttainer (Leax Point, Francia) en tubo con tapa gris que contienen citrato o con tapa roja con activador de coagulación las pacientes atendidas tendrán fecha específica para la toma de muestra ya que tendrán que estar en fase folicular para la evaluación específicamente por la variabilidad de las hormonas según la fase en la que se encuentre ;según el Procedimiento Operacional Estandarizado (POE) que el laboratorio recomienda a cada centro de salud. Las muestras fueron derivadas a la sede Miraflores para su procesamiento según cada caso. Las muestras fueron procesadas con el método de electro quimioluminiscencia en el sistema automatizado de cuarta generación de Cobas e411 (Roche Diagnostics, Chicago, USA). Se determinarán dentro del perfil hormonal femenino los siguientes analitos:

- Hormona Folículo Estimulante (FSH)
- Hormona Luteinizante (LH)
- Estrógeno (E2)
- Progesterona
- Prolactina

Este sistema de análisis cuenta con un sistema de gestión de calidad provisto por el fabricante para evaluar periódicamente el funcionamiento de los equipos y de los reactivos (**Anexo 2**).

### **3.3.4 Criterios de inclusión**

1. Muestra de pacientes mujeres que se encuentren en su 3er o 5to día del ciclo menstrual (fase folicular)
2. Muestra de pacientes en edad fértil (18- 40 años).
3. Muestra de pacientes sanos sin antecedentes de enfermedad.
4. Muestra de pacientes con resultados de LH, FSH, ESTRÓGENO, PROGESTERONA Y PROLACTINA

### **3.3.5 Criterios de exclusión**

1. Muestra de pacientes embarazadas.
2. Muestra de pacientes con neoplasias.
3. Muestra de pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares.
4. Muestra de pacientes con antecedentes de autoinmunes.
5. Muestra de pacientes con cromosopatías.
6. Muestra de pacientes con antecedentes personales y familiares de enfermedad endocrinológica.
7. Muestra de pacientes con uso de fármacos para el tratamiento de enfermedades.
8. Muestra de pacientes con consumo de anabólicos.
9. Muestra de pacientes en terapia hormonal por infertilidad.
10. Muestra de pacientes con resección de tiroides.

## **3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

### **3.4.1 Técnica: Observación documental**

Con esta técnica se pudo analizar y utilizar los criterios de inclusión y exclusión para la recolección de datos

### **3.4.2 Instrumento: Ficha de Recolección de datos**

Con este instrumento se pudo recolectar los datos para el posterior análisis y utilización de los criterios de inclusión y exclusión. El instrumento se muestra en el anexo 3.

### **3.5 Plan de procesamiento y análisis de datos**

Con la ficha de recolección de datos (**Anexo 3**) se recolectarán los datos. Estos datos se codificarán y serán tabularon hacia una matriz de datos en MS-Excel 2010. Los datos fueron analizados en el procesador estadístico en IBM SPSS v21.0 (Armonk, US), para la determinación de frecuencias simples y absolutas y las medidas de tendencia considerando un intervalo de confianza de 95% como significativo. En este software estadístico se realizó el análisis de intervalos de referencia conforme el protocolo descrito líneas arriba.

#### **3.5.1 Verificación de intervalos de referencia**

Se utilizará las recomendaciones de la guía CLSI C28-A3 para la evaluación macro de los intervalos de referencia de los perfiles hormonales.<sup>64,65</sup> Los procesos para cumplir con este objetivo son:

##### **3.5.1.1 Distribución de los valores**

Esta evaluación se realizará en la población de estudio para estimar los valores dentro de su distribución en histogramas de frecuencia para cada analito.

##### **3.5.1.2 Detección de valores marginados**

La detección de los valores marginados se realizará conforme los métodos de Tukey y Dixon- Reed.<sup>66,67</sup> El primero determina los cuartiles y el rango intercuartil, y el segundo reafirma la eliminación de los valores marginales y definen los valores máximos y mínimos extremos

##### **3.5.1.3 Estimación de percentiles**

Se determinará el límite de referencia inferior (percentiles 2.5%) y límite de referencia superior (percentil 97.5%) según la siguiente formula:

$$\text{Límite de referencia superior} = 0.975 (n + 1)$$

$$\text{Límite de referencia inferior} = 0.025 (n + 1)$$

$$n = \text{datos no marginados}$$

##### **3.5.1.4 Comparación de los intervalos obtenidos**

Los valores obtenidos fueron comparados con los intervalos comerciales para cada prueba de perfil hormonal femenino, donde se considerará un 95% como punto de análisis para la transferencia de datos como satisfactoria.

### **3.6 Aspectos éticos**

Los aspectos éticos de este estudio están asegurados con el cuidado del manejo de datos que tendrá el investigador. Además, se cuenta con autorización por parte del Laboratorio para el desarrollo del proyecto.

Para este estudio se tomó en consideración las normas de HELSINKI para respaldar los principios Éticos de la investigación.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 Resultados

Se Incluyeron en total 707 datos de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, pero se eliminaron 27 por ser valores extremos. Los 684 análisis para todos los marcadores del perfil femenino incluidos presentaron normalidad en el análisis con la prueba de normalidad (todos  $p > 0.05$ ).

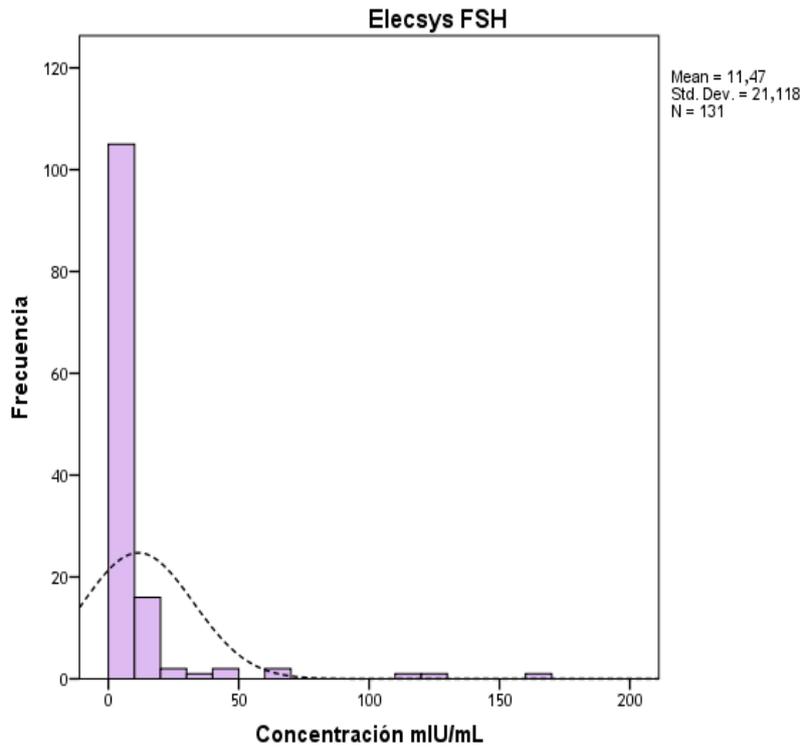
**Tabla 1.** Resultados de la prueba de normalidad por Kolmogorov- Smirnov para los parámetros del perfil hormonal femenino.

Perfil Hormonal femenino	N	Valor estadístico	p-value
FSH (mUI/ml)	131	0.366	0.072
Progesterona (ng/mL)	156	0.337	0.095
LH (ng/mL)	131	0.231	0.857
Prolactina (ng/mL)	131	0.165	0.094
Estradiol (pmol/mL)	131	0.396	0.077

Fuente: primaria

Elaboración: propia

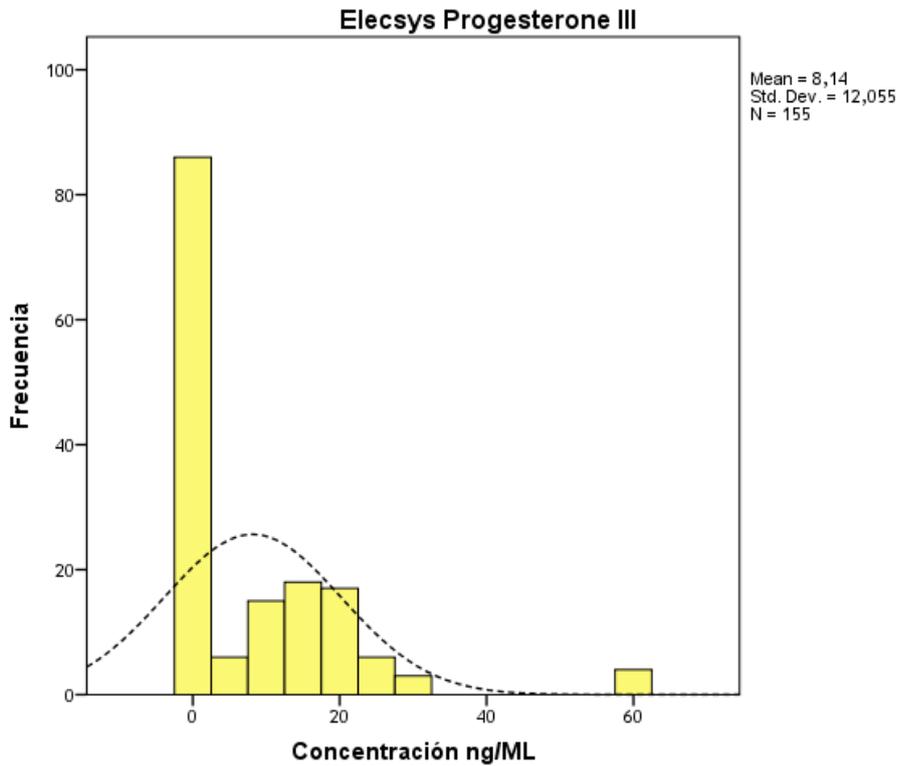
Del total de datos, solo progesterona tuvo 156 pruebas. Inicialmente se presentan los resultados del análisis de normalidad de FSH.



Fuente: primaria                      Elaboración: propia

**Figura 1.** Histogramas de distribución de frecuencias de datos de FSH.

La Figura 1 muestra la distribución normal de los valores incluidos en el estudio para la cuantificación de FSH en los sujetos aparentemente sanos incluidos en el estudio, en la figura se muestra una curva gaussiana de datos para los valores detallando un promedio de  $11.48 \pm 21.10$  mIU/mL.

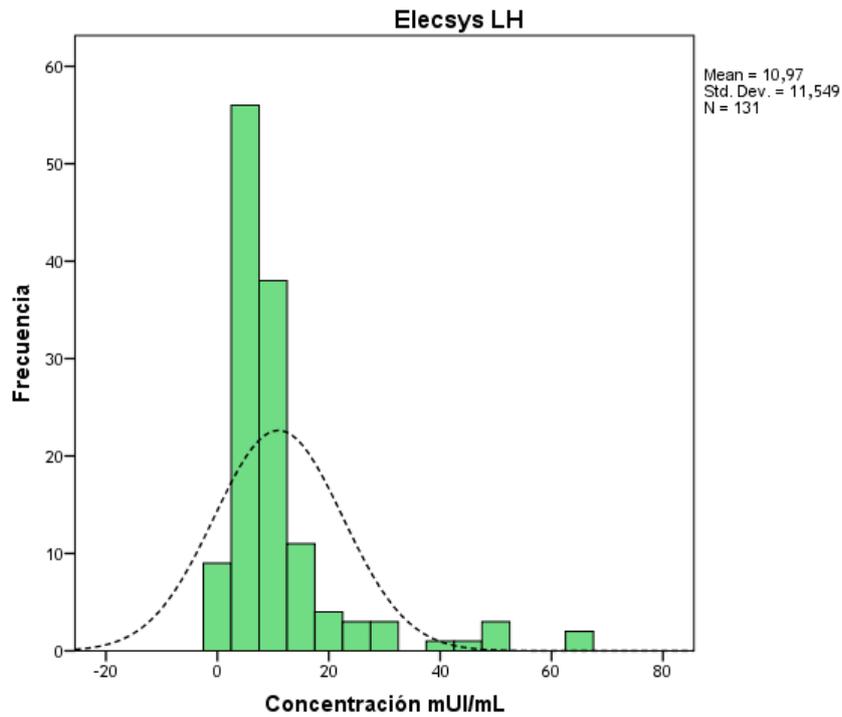


Fuente: primaria

Elaboración: propia

**Figura 2.** Histogramas de distribución de frecuencias de datos de Progesterona.

La Figura 2 muestra la distribución normal de los valores incluidos en el estudio para la cuantificación de Progesterona en los sujetos aparentemente sanos incluidos en el estudio, en la figura se muestra una curva gaussiana de datos para los valores detallando un promedio de  $8.19 \pm 11.99$  ng/mL.

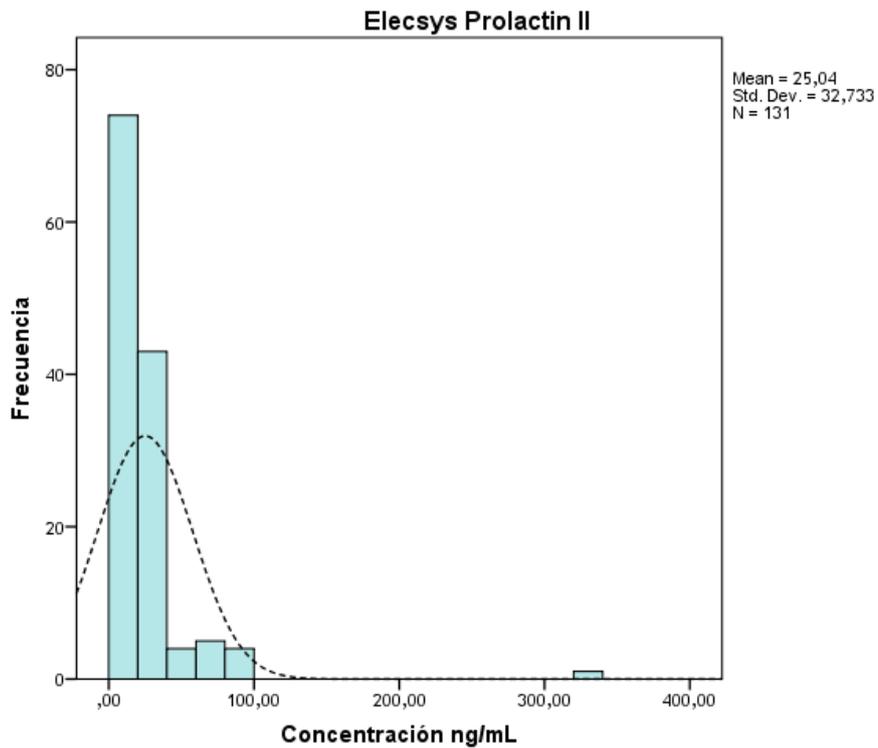


Fuente: primaria

Elaboración: propia

**Figura 3.** Histogramas de distribución de frecuencias de datos de LH.

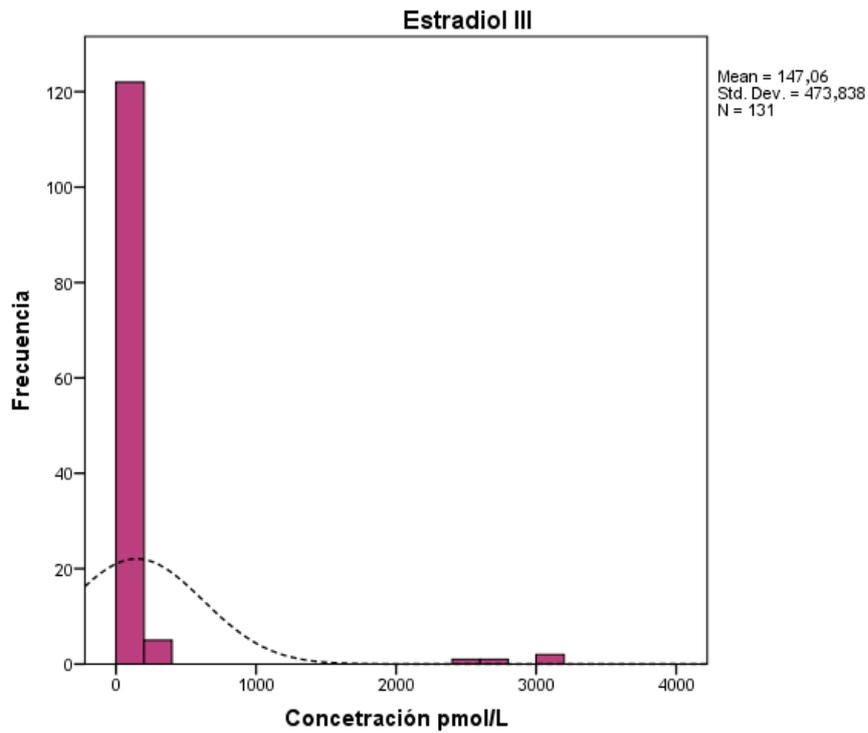
La Figura 3 muestra la distribución normal de los valores incluidos en el estudio para la cuantificación de LH en los sujetos aparentemente sanos incluidos en el estudio, en la figura se muestra una curva gaussiana de datos para los valores detallando un promedio de  $10.98 \pm 11.55$  ng/mL.



Fuente: primaria      Elaboración: propia

**Figura 4.** Histogramas de distribución de frecuencias de datos de Prolactina.

La Figura 3 muestra la distribución normal de los valores incluidos en el estudio para la cuantificación de Prolactina en los sujetos aparentemente sanos incluidos en el estudio, en la figura se muestra una curva gaussiana de datos para los valores detallando un promedio de  $25.5 \pm 32.74$  ng/mL.



Fuente: primaria      Elaboración: propia

**Figura 5.** Histogramas de distribución de frecuencias de datos de Estradiol.

La Figura 5 muestra la distribución normal de los valores incluidos en el estudio para la cuantificación de Estradiol en los sujetos aparentemente sanos incluidos en el estudio, en la figura se muestra una curva gaussiana de datos para los valores detallando un promedio de  $147.08 \pm 473.83$  ng/mL. Conforme los datos evaluados todos los parámetros del perfil hormonal femenino que tuvieron distribución normal de tipo Gaussiano por lo tanto se utilizaron pruebas paramétricas. En la Tabla 2 y 3 se presentan los estadísticos descriptivos de cada uno de los parámetros analizados en el estudio.

**Tabla 2.** Estadísticos descriptivos de los parámetros del perfil hormonal femenino.

Perfil Hormonal femenino	N	Promedio	Desviación estándar	Min	Max
FSH (mUI/ml)	131	11.48	21.10	0.33	162.8
Progesterona (ng/mL)	156	8.19	11.90	0.05	60
LH (ng/mL)	131	10.98	11.55	0.1	63.85
Prolactina (ng/mL)	131	25.05	32.74	0.26	339.8
Estradiol (ng/mL)	131	147.08	473.83	5	3000

Fuente: primaria

Elaboración: propia

Se evidencia que los intervalos de confianza para FSH, Progesterona, LH, Prolactina y Estradiol fueron al 95% de 7.89-15.08, 6.31-10.07, 9.01-12.95, 19.46-30.63, y 66.25-227.92, respectivamente.

#### Figura 6.-

Se evidencia la tabulación de la media, mediana y moda, el número máximo y mínimo del rango de las edades de la población tomada para el estudio

FSH (mUI/ml)							
MEDIA		MEDIANA		MODA		MÁXIMO	MÍNIMO
EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-40	EDAD 18-40
24	36	24	37	20	40	40	19

PROGESTERONA (ng/mL)							
MEDIA		MEDIANA		MODA		MÁXIMO	MÍNIMO
EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-40	EDAD 18-40
34	35	23	35	20	36	40	18

LH (ng/mL)							
MEDIA		MEDIANA		MODA		MÁXIMO	MÍNIMO
EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-40	EDAD 18-40
25	36	25	37	29	39	40	19

PROLACTINA (ng/mL)							
MEDIA		MEDIANA		MODA		MÁXIMO	MÍNIMO
EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-40	EDAD 18-40
24	35	25	36	20	40	40	19

ESTRADIOL (pmol/mL)							
MEDIA		MEDIANA		MODA		MÁXIMO	MÍNIMO
EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-29	EDAD 30-40	EDAD 18-40	EDAD 18-40
24	36	24	36	20	40	40	20

**Figura 7.-**

Numero de datos utilizados según grupo Etario y Hormona femenina

FSH	
EDAD 18-29	EDAD 30-40
57	74

PROGESTERONA	
EDAD 18-29	EDAD 30-40
44	87

PROLACTINA	
EDAD 18-29	EDAD 30-40
57	74

ESTRADIOL	
EDAD 18-29	EDAD 30-40
59	72

LH	
EDAD 18-29	EDAD 30-40
53	78

**Tabla 3.** Rango e intervalo de confianza del perfil hormonal femenino

Perfil Hormonal femenino	N	X± DS	Rango	IC 95%
FSH (mUI/ml)	131	11.48±21.10	0.33-162.8	7.89-15.08
Progesterona (ng/mL)	156	8.19± 11.90	0.05-60	6.31-10.07
LH (ng/mL)	131	10.98± 11.55	0.1-63.85	9.01-12.95
Prolactina (ng/mL)	131	25.05± 32.74	0.26-339.8	19.46-30.63
Estradiol (ng/mL)	131	147.08± 473.8	5-500	66.25-227.92

Fuente: primaria

Elaboración: propia

Conforme se observa en la Tabla 4 el porcentaje de valores dentro de los intervalos de referencia del fabricante fue de 100% para cuatro de los cinco parámetros de perfil hormona femenino. Solo estradiol no logro una verificación ni transferencia de los valores normales en la población de estudio con un 85.5%.

**Tabla 4.** Características de verificación y transferencia del perfil hormonal femenino.

Perfil Hormonal femenino	N	IRF	Rango estudio (2.5-97.5%)	Verificación
FSH (mUI/ml)	131	0.100-200	1.30-96.70	SI
Progesterona (ng/mL)	156	0.05-60	0.01-58.20	SI
LH (ng/mL)	131	0.100-200	0.30-52.0	SI
Prolactina (ng/mL)	131	0.0470-470	3.30-92.10	SI
Estradiol (pmol/mL)	131	18.4-11010	5.00-2603.4	No

Fuente: primaria

Elaboración: propia

En total el 80% de parámetros evaluados demostró una transferencia dentro de los intervalos de referencia del fabricante en la población de estudio bajo el método de electro quimioluminiscencia.

## 4.2 Discusión

Los resultados del presente estudio demostraron la verificación de cuatro de cinco parámetros de perfil hormonal femenino evaluado en la población de edad fértil en fase folicular evaluada en el estudio. Solo estradiol no tuvo una transferencia satisfactoria para los intervalos de referencia del fabricante delimitados en el estudio bajo el método de electro quimioluminiscencia.

Si bien el parámetro hormonal depende de un gran número de factores que incluyen la técnica utilizada para su determinación. El estudio de Frederiksen et al. (2020) para la determinación de intervalos de referencia específicos para estrógeno (E1) y estradiol (E2) uso el método de LC-MS / MS de última generación diluido con isótopos cuyos límites de detección fueron 3 a 12 pmol para mujeres en edad fértil y de < 100 pmol / L durante la mini pubertad, de  $\leq 20$  pmol / L durante la infancia.<sup>17</sup> En el presente estudio el intervalo del estudio fue de 5.00-2603.4 pmol / L, siendo considerablemente mayor que el rango para mujeres en edad fértil.

Estos cambios en los valores de cada parámetro según la metodología podrían indicar la diferencia entre estudios, asimismo estos valores pueden aumentar con la edad y la etapa de la pubertad y variaron durante el ciclo menstrual.<sup>17</sup>

Otros estudio bajo una similar metodología es el realizado por Verdonk et al. (2019), en este estudio se establecieron los intervalos de referencia utilizando un método LC-MS / MS comparándolos con los intervalos de referencia en la reportados previamente.<sup>18</sup> El intervalo de referencia de estradiol durante la fase folicular temprana (días -15 a -6) fue 31-771 pmol / L; durante la fase folicular tardía (días -5 a -1) 104-1742 pmol / L; durante el pico LH (día 0) 275-2864 pmol / L; durante la fase lútea temprana (días +1 a +4) 95-1188 pmol / L; durante la fase lútea media (días +5 a +9) 151-1941 pmol / L; durante la fase lútea tardía (días +10 a +14) 39-1769 pmol / L. En mujeres posmenopáusicas <26 pmol / L. Estos intervalos difieren del presente estudio donde se hallaron otro rango de intervalo del fabricante pues la metodología es diferente. En ese sentido los intervalos de referencia de estradiol establecidos difieren entre estudio, sin embargo, en este estudio no se logró una transferencia satisfactoria que recalca que no se pueden usar los

intervalos de referencia comerciales en la población femenina en edad fértil analizada en Lima, Perú.

Por otro lado, se han determinado los intervalos de referencia para otros marcadores del perfil femenino. El estudio multicéntrico nacional de Yu et al. (2018) en 1043 hombres adultos demostró siguiendo el método paramétrico aplicado en este estudio que existían valores de Estradiol E2 significativamente más altos que otras ciudades y que los otros parámetros variaron aumentando aumentaron significativamente con la edad, mientras que PRL (prolactina) disminuyeron con la edad.<sup>19</sup> A diferencia de este estudio nuestros hallazgos no fueron del seguimiento de pacientes en una cohorte de tiempo, al ser un estudio transversal determino los valores en un momento siendo todos estos transferidos satisfactoriamente dentro de los intervalos del fabricante. Asimismo, los valores en los que fluctuaron los parámetros fueron FSH, 5.6 (1.9-16.3) UI/L; LH, 4.2 (1.6-10.0) UI/L; PRL, 189 (88-450) mUI/L; E2, 85 (4,7-195) pmol/L, siendo diferentes debido a la diferente metodología de estudio, aun así, estos mostraron una transferencia satisfactoria en la población china analizada.

Por otro lado el estudio de Schüring et al. (2018) en 139 mujeres en las fases folicular o lútea (87) del ciclo menstrual, y 103 mujeres posmenopáusicas bajo las directrices CLSI EP28-A3c demostraron que los intervalos para la PRL en las mujeres fueron influenciados por el estado hormonal, y el análisis de partición apoyó su separación en subgrupos basados en el ciclo menstrual.<sup>12</sup> Estos resultados en general concuerdan con lo hallado para 4/5 parámetros femeninos principalmente con los valores hallados y transferidos en fase folicular de mujeres alemanas. Sin embargo, estos no se pueden generalizar para las fluctuaciones de los valores del ciclo menstrual, empero la metodología evaluada en este estudio al poseer intervalos permisibles y rigurosamente determinados puede ser aplicado a rangos normales en cada una de las etapas.

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1 Conclusiones

Se concluye que:

- Los intervalos hallados se encuentran dentro de los rangos de referencia del fabricante para el perfil hormonal femenino con metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en fase folicular, en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020.
- Los intervalos de referencia del estradiol fueron de 18.4 a 11010 pmol/ml en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020 mostrando una transferencia insatisfactoria.
- Los intervalos de referencia de progesterona fueron de 0.05 a 60 ng/ml en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020 una transferencia satisfactoria.
- Los intervalos de referencia de la hormona folículo estimulante (FSH) fueron de 0.100 a 200 mUI/ml en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020 una transferencia satisfactoria.
- Los intervalos de referencia de la hormona luteinizante (LH) fueron de 0.100 a 200 ng/ml en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020 una transferencia satisfactoria.
- Los intervalos de referencia de prolactina fueron de 0.047 a 470 ng/ml en población adulta en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2020 una transferencia satisfactoria.

## 5.2 Recomendaciones

Se recomienda que:

- Se extiendan las evaluaciones a otras pruebas cualitativas de amplio uso en la evaluación fisiológica de mujeres en edad fértil.
- Se realicen evaluación con periodos diferentes en mujeres de edad menopáusica, pre menopáusica y en estadio prepuberal.
- Se desarrollen evaluación que involucren un periodo de tiempo más extendido, a fin de evidenciar cambios periódicos en los valores, principalmente en una tendencia anual de evaluación.
- Se desarrollen evaluaciones que puedan comparar metodologías como ELISA, quimioluminiscencia y LC-MS / MS.

## 6 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berg J. The Approach to Pathology Harmony in the UK. *Annals Clinical Bioch.* 2012; 33(3):89–93
2. Ayetekin M, Emerk K. Accurate Reference Intervals are required for Accurate Diagnosis and Monitoring of Patients. *eJIFCC.*2008; 19(2):1-5.
3. Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Barth JH, Baum H, Collinson P, et al. Critical review of laboratory investigations in clinical practice guidelines: proposals for the description of investigation. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(6):1217-26.
4. Schork NJ, Weder AB, Schork MA. On the Asymmetry of Biological Frequency Distributions. *Genetic Epidemiol.* 1990; 7:427-446.
5. Westgard JO. Design of internal quality control for reference value studies. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(7):863–867.
6. Marrero SJ, Lárez CR, Avilés YM, Segovia JA, Chirinos AY, Romero MA, et al. Verificación y transferencia de intervalos de referencia del perfil tiroideo y PSA total en individuos masculinos de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2017; 64 (2): 94-99
7. Lazo CY, López PA. Verificación de intervalos de referencia de analitos más frecuentes en el área de Química Clínica en el laboratorio del Centro Médico Naval. [Tesis] Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.
8. International Federation of Clinical Chemistry. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. C28-A3. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
9. Schneider F, Maurer C, Friedberg RC. International Organization for Standardization (ISO) 15189. *Ann Lab Med.* 2017; 37(5): 365–370.
10. Vitate MG. Valores referenciales en las enzimas ALT y AST en una población del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. [Tesis] Lima: Facultad de Tecnología Médica, Universidad Nacional Federico Villareal; 2018.
11. Peña TA. Validación para la transferencia de los intervalos de referencia de la citometría hemática establecidos por la OMS a la población de hombres y mujeres de entre 20 a 40 años, atendidos en un laboratorio privado, siguiendo el protocolo de la guía EP28-A3C del CLSI, Lima, 2018. [Tesis] Lima: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada Norbert Wiener; 2018.
12. Schüring AN, Kelsch R, Pierściński G, Nofer JR. Establishing Reference Intervals for Sex Hormones on the Analytical Platforms Advia Centaur and Immulite 2000XP. *Ann Lab Med.* 2016 Jan; 36(1): 55–59.

13. Fonseca E, Rojas M, Morillo J, Chávez C, Miquilena E, González R, et al. Valores de referencia de las hormonas tiroideas y TSH en individuos adultos de Maracaibo, Venezuela. *Rev Latinoam Hipert.* 2012; 7(4):, 88-95.
14. Álvarez BD, Bandrés NM, Gracia RML, Ilundain GA, de Diego García P, Blasco LY, et al. Intervalos de referencia de hormonas tiroideas en mujeres gestantes mediante 2 inmunoanálisis diferentes: la importancia del método por encima de valores únicos universales, en consonancia con las recomendaciones internacionales 2017. *Clin Invest Gin Obst.* 2019; 46(1): 21-27.
15. Dighea AS, Moya JH, Hayes FJ, Sluss PM. High-resolution reference ranges for estradiol, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in men and women using the AxSYM assay system. *Clin Bioch.* 2005; 38:175–179.
16. Greene DN, Schmidt RL, McPherson GW, Rongitsch J, Imborek KL, Dickerson JA. Reproductive Endocrinology Reference Intervals for Transgender Women on Stable Hormone Therapy. *J Appl Lab Med.* 2020; 1(1):jfaa028
17. Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, Albrethsen J, Landersoe SJ, Petersen JH, et al. Sex-specific Estrogen Levels and Reference Intervals from Infancy to Late Adulthood Determined by LC-MS/MS. *J Clin End Metab.* 2020; 105(3): dgz196.
18. Verdonk SJ, Vesper HW, Martens FD, Sluss PM, Hillebrand JJ, Heijboer AC. Estradiol reference intervals in women during the menstrual cycle, postmenopausal women and men using an LC-MS/MS method. *Clin Chimica Acta.* 2019; 495:198-204.
19. Yu S, Qiu L, Liu M, Li S, Tao Z, Zhang Q, et al. Establishing reference intervals for sex hormones and SHBG in apparently healthy Chinese adult men based on a multicenter study. *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56(7):1152-1160.
20. Radicioni A, Lenzi A, Spaziani M, Anzuini A, Ruga G, Papi G, et al. A multicenter evaluation of immunoassays for follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone: Concordance, imprecision and reference values. *J Endoc Invest.* 2013; 36(9): 739–744.
21. Shuster M. *Biology for a changing world, with physiology.* 2th Ed. New York: Saunder; 2012.
22. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: an integrated approach.* Oxford: Bios Scientific Publ.; 2001.
23. Molina PE. *Endocrine physiology.* New York: McGraw-Hill Education; 2018
24. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Ann Rev Biochemistry.* 1981; 50 (1): 465–95.

25. Ulloa-Aguirre A, Reiter E, Crépieux P."FSH Receptor Signaling: Complexity of Interactions and Signal Diversity. *Endocrinology*. 2018; 159 (8): 3020–3035.
26. Dalkin AC, Haisenleder DJ, Gilrain JT, Aylor K, Yasin M, Marshall JC. Gonadotropin-releasing hormone regulation of gonadotropin subunit gene expression in female rats: actions on follicle-stimulating hormone beta messenger ribonucleic acid (mRNA) involve differential expression of pituitary activin (beta-B) and follistatin mRNAs. *Endocrinology* 1999; 140 (2): 903–8.
27. Sharma TP, Nett TM, Karsch FJ, Phillips DJ, Lee JS, Herkimer C, Padmanabhan V. Neuroendocrine control of FSH secretion: IV. Hypothalamic control of pituitary FSH-regulatory proteins and their relationship to changes in FSH synthesis and secretion". *Biol Reprod*. 2012; 86 (6): 171.
28. Vihko KK. Gonadotropins and ovarian gonadotropin receptors during the perimenopausal transition period. *Maturitas*. 1996M 23(Suppl1): S19-22.
29. Dickerson LM, Shrader SP, Diaz VA. Chapter 8: Contraception. In Wells BG, DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR (Eds.). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Philadelphia: McGraw-Hill Medical; 2008.
30. Louvet JP, Harman SM, Ross GT. Effects of human chorionic gonadotropin, human interstitial cell stimulating hormone and human follicle-stimulating hormone on ovarian weights in estrogen-primed hypophysectomized immature female rats. *Endocrinology*. 1975; 96 (5): 1179–86.
31. Bowen R. *Gonadotropins: Luteinizing and Follicle Stimulating Hormones*". Colorado: Colorado State University Press; 2014.
32. Mahesh VB. Hirsutism, virilism, polycystic ovarian disease, and the steroid-gonadotropin-feedback system: a career retrospective. *Am J Physiology*. 2012; 302(1): E4–E18.
33. Norris DO, Carr JA. *Vertebrate Endocrinology*. New York: Academic Press. 2013
34. Häggström M. Reference ranges for estradiol, progesterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during the menstrual cycle. *WikiJournal of Medicine*. 2014; 1 (1).
35. Ryan KJ. Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. *Cancer Res*. 1982; 42 (Suppl8): 3342–3344.
36. Burger HG. Androgen production in women. *Fert Ster*. 2002;77 Suppl 4: S3–5.
37. Lombardi G, Zarrilli S, Colao A, Paesano L, Di Somma C, Rossi F, De Rosa M. Estrogens and health in males. *Mol Cell Endocrinol*. 2001; 178 (1–2): 51–5.

38. Whitehead SA, Nussey S. *Endocrinology: an integrated approach*. Oxford: BIOS: Taylor & Francis; 2001.
39. Soltysik K, Czekaj P. Membrane estrogen receptors – is it an alternative way of estrogen action?. *J Physiol Pharm*. 2013; 64 (2): 129–42.
40. Darabi M, Ani M, Panjehpour M, Rabbani M, Movahedian A, Zarean E. Effect of estrogen receptor  $\beta$  A1730G polymorphism on ABCA1 gene expression response to postmenopausal hormone replacement therapy". *Gen Test Mol Biomarkers*. 2011; 15 (1–2): 11–5.
41. Hess RA, Bunick D, Lee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubahn DB. A role for oestrogens in the male reproductive system". *Nature*. 1997; 390 (6659): 509–12.
42. Hill RA, Pompolo S, Jones ME, Simpson ER, Boon WC. Estrogen deficiency leads to apoptosis in dopaminergic neurons in the medial preoptic area and arcuate nucleus of male mice. *Mol Cell Neurosciences*. 2004; 27 (4): 466–76.
43. King TL, Brucker MC. *Pharmacology for Women's Health*. London: Jones & Bartlett Publishers. 2010.
44. Baulieu E, Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids*. 2000; 65 (10–11): 605–12
45. Hallam SZ, Osuch JR. *Hormones and Breast Cancer in Post-Menopausal Women*. New York: IOS Press. 2006.
46. Landau RL, Bergenstal DM, Lugibihl K, Kascht ME. The metabolic effects of progesterone in man". *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 15 (10): 1194–215.
47. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology". *Human Repro Update*. 2014; 21 (2): 155–73.
48. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investigation*. 2016; 27 (1): 35–48.
49. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *End Rev*. 1998;19 (3): 225–68.
50. Lucas BK, Ormandy CJ, Binart N, Bridges RS, Kelly PA. Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior. *Endocrinology*. 1998; 139 (10): 4102–7.
51. Hair WM, Gubbay O, Jabbour HN, Lincoln GA. Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues: localization and function. *Mol Human Rep*. 2012; 8(7): 606–11.

52. Gregg C, Shikar V, Larsen P, Mak G, Chojnacki A, Yong VW, Weiss S. White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neuros.* 2007; 27 (8): 1812–23.
53. Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, Cross JC, Weiss S. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science.* 2003; 299 (5603): 117–20.
54. McCudden CR, Rogers M, Erickson J, Willis MS. Method Evaluation and Quality Management. In Bishop M, Fody E, Schoeff L. (Ed) *Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations (5th ed.)*. Baltimore, MD: Lippincot Williams and Wilkins; 2010.
55. Solberg HE. Establishment and use of reference values. Tietz RD (Edito): *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia, Elsevier; 1986.
56. Geffre A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference Values: A Review. *Vet Clin Pathol.* 2009; 38(3): 288-298
57. Barth J. Reference ranges still need further clarity. *Annals Clin Bioch.* 2009; 46:1-2.
58. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta.* 2003; 334(1-2):5-23.
59. Friedberg RC, Souers R, Wagar EA, Stankovic AK, Valenstein PN. The Origin of Reference Intervals: A College of American Pathologist's Q-Probe Study of "Normal Ranges" used in 163 Clinical Laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 44:348-357.
60. Arzideh F. Estimation of Medical Reference Limits by Truncated Gaussian and Truncated Power Normal Distributions. Bremen: Naturwissenschaften im Fachbereich Mathematik & Informatik, Universitat Bremen; 2008.
61. Westgard JO. Design of internal quality control for reference value studies. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(7):863–867.
62. Horowitz GL. Reference Intervals: Practical Aspects. *eJIFCC.* 2008; 19(2):1.
63. International Federation of Clinical Chemistry. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. C28-A3. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
64. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining establishing and verifying reference intervals in clinical laboratory; approved guidelines. 3rd ed. CLSI document C28-A3. Wayne, PA 2008.
65. Ventimiglia F, Fink NE. Intervalos de referencia: metodología para su creación y verificación. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2002; 36: 223-33.
66. Tukey JW. *Exploratory data analysis*. Reading MA: Addison Wesley; 1997.

67. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin Chem. 1971; 17 (4): 275-284.

# **ANEXOS**

## Anexo 1 – Matriz de consistencia

**"INTERVALOS DE REFERENCIA DEL PERFIL HORMONAL FEMENINO CON METODOLOGÍA DE ELECTRO QUIMIOLUMINISCENCIA EN POBLACION DE EDAD FERTIL EN EL LABORATORIO SUIZA LAB, SEDE MIRAFLORES, 2020."**

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	TIPO: Cuantitativo ordinal	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN Ficha de colección de datos	METODOLOGIA Tipo de Investigación Estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal.
<p><b>Problema General</b> ¿Cuáles son los intervalos de referencia del perfil hormonal femenino con metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?</p>	<p><b>Objetivo General</b> Determinar los intervalos de referencia del perfil hormonal femenino con metodología de electro quimioluminiscencia en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020.</p>	<p><b>Variable directa:</b> Intervalo de referencia</p>	<p><b>INDICADOR:</b> percentil</p>		<p><b>Enfoque de la Investigación</b> Enfoque cuantitativo</p>
<p><b>Problemas Secundarios</b> 1. ¿Cuáles son los intervalos de referencia del estradiol en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020? 2. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de progesterona en población de edad fértil laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020? 3. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de la hormona folículo estimulante (FSH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020? 4. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de la hormona luteinizante (LH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020? 5. ¿Cuáles son los intervalos de referencia de prolactina en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020?</p>	<p><b>Objetivos Específicos</b> 1. Determinar los intervalos de referencia del estradiol en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020 2. Determinar los intervalos de referencia de progesterona en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020 3. Determinar los intervalos de referencia de la hormona folículo estimulante (FSH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020 4. Determinar los intervalos de referencia de la hormona luteinizante (LH) en población de edad fértil en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2019- 2020? Determinar los intervalos de referencia de prolactina en población adulta en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores, 2020.</p>	<p><b>Variables indirecta.</b> Perfil hormonal femenino</p>	<p><b>ESCALA:</b> Intervalos de P2,5% a P97.5%</p> <p><b>TIPO:</b> Cualitativo nominal</p> <p><b>INDICADOR:</b> ng/dl</p> <p><b>ESCALA</b> LH FSH Estrogeno Progesterona Prolactina</p>	<p>Ficha de colección de datos</p>	<p><b>Población:</b> la muestra de pacientes atendidos en el en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores que se realicen el perfil hormonal femenina durante el 2020.</p> <p><b>Muestra:</b> la muestra de pacientes atendidos en el en el laboratorio Suiza Lab, sede Miraflores que se realicen el perfil hormonal femenina durante el 2020 que cumplan los criterios de inclusión según la guía CLSI EP28 A3C.</p> <p><b>Análisis de datos:</b> Los datos serán analizados en el analizador estadístico SPSS v21.0. en conformidad con los lineamientos de la guía CLSI EP28 A3C que establece la evaluación de la distribución de los valores de la población, la detección de valores marginados, el establecimientos de los percentiles, y la comparación de los intervalos comerciales.</p>

## Anexo 2 –

### SOLICITUD

**ASUNTO:** Autorización para realizar Trabajo de Investigación

#### DOCTORA:

Yo, **Sandra Paola Cerda Álvarez**, Identificada con DNI N° 47205354 siendo trabajador de Suiza Lab. Ante Ud. respetuosamente me presento y expongo:

Que habiendo culminado la carrera profesional de **TECNOLOGIA MEDICA** en la Universidad privada NORBERT WIENER, solicito a Ud. permiso para realizar trabajo de Investigación en su Institución, en el área de Bioquímica sobre “**PERFIL HORMONAL FEMENINO Y VALIDACION DE LA PRUEBA DE ELECTRO QUIMINOLOUMINISCENCIA UTILIZADA EN PACIENTES EN EDAD FERTIL ATENDIDAS EN EL LABORATORIO SUIZA LAB , SEDE MIRAFLORES ,LIMA, 2020**” para así poder optar el grado de licenciada en Tecnología Médica agradezco de ante mano su apoyo.

#### POR LO EXPUESTO:

Ruego a usted acceder a mi solicitud.



**SUIZA LAB S.A.C.**  
CLAUDIA GIANOLI KELLER  
Gerente General



**CERDA ALVAREZ SANDRA PAOLA**  
DNI N° 47205354

Lima, 30 julio del 2019

## Anexo 3 –

## FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**CODIGO:**

Historia clínica: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

### Perfil tiroideo

FSH: \_\_\_\_\_

LH: \_\_\_\_\_

Cutt-off: \_\_\_\_\_

Cutt-off: \_\_\_\_\_

Estrogeno: \_\_\_\_\_

Progesterona: \_\_\_\_\_

Cutt-off: \_\_\_\_\_

Cutt-off: \_\_\_\_\_

Prolactina: \_\_\_\_\_

Cutt-off: \_\_\_\_\_

**Observaciones:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_