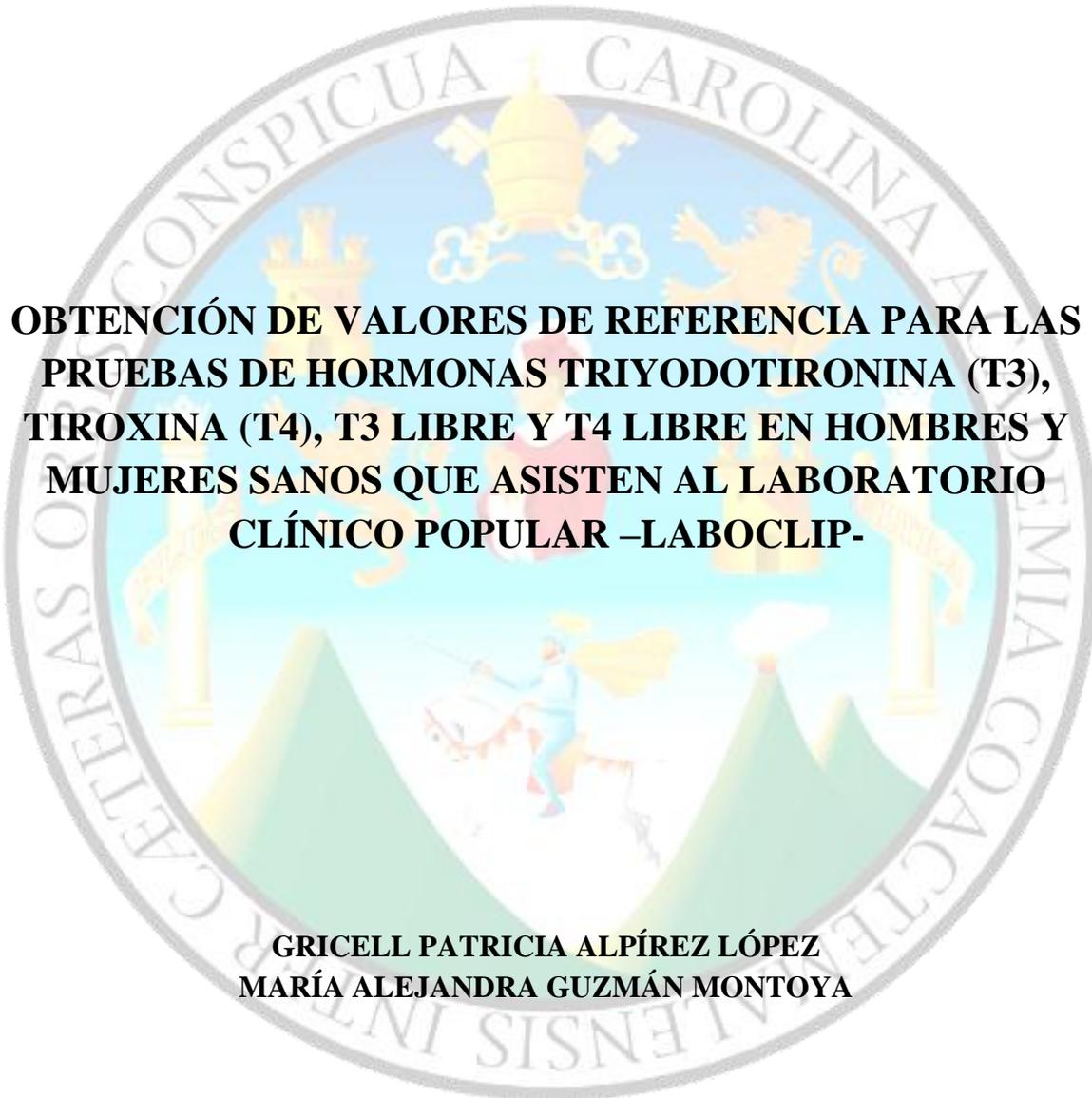


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background, depicting a figure on a horse. Above the shield is a golden crown. The shield is flanked by two golden lions. The entire emblem is surrounded by a circular border containing Latin text: 'CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTE' at the top and 'LETTERAS OPTATUM INTELLECTUS' at the bottom.

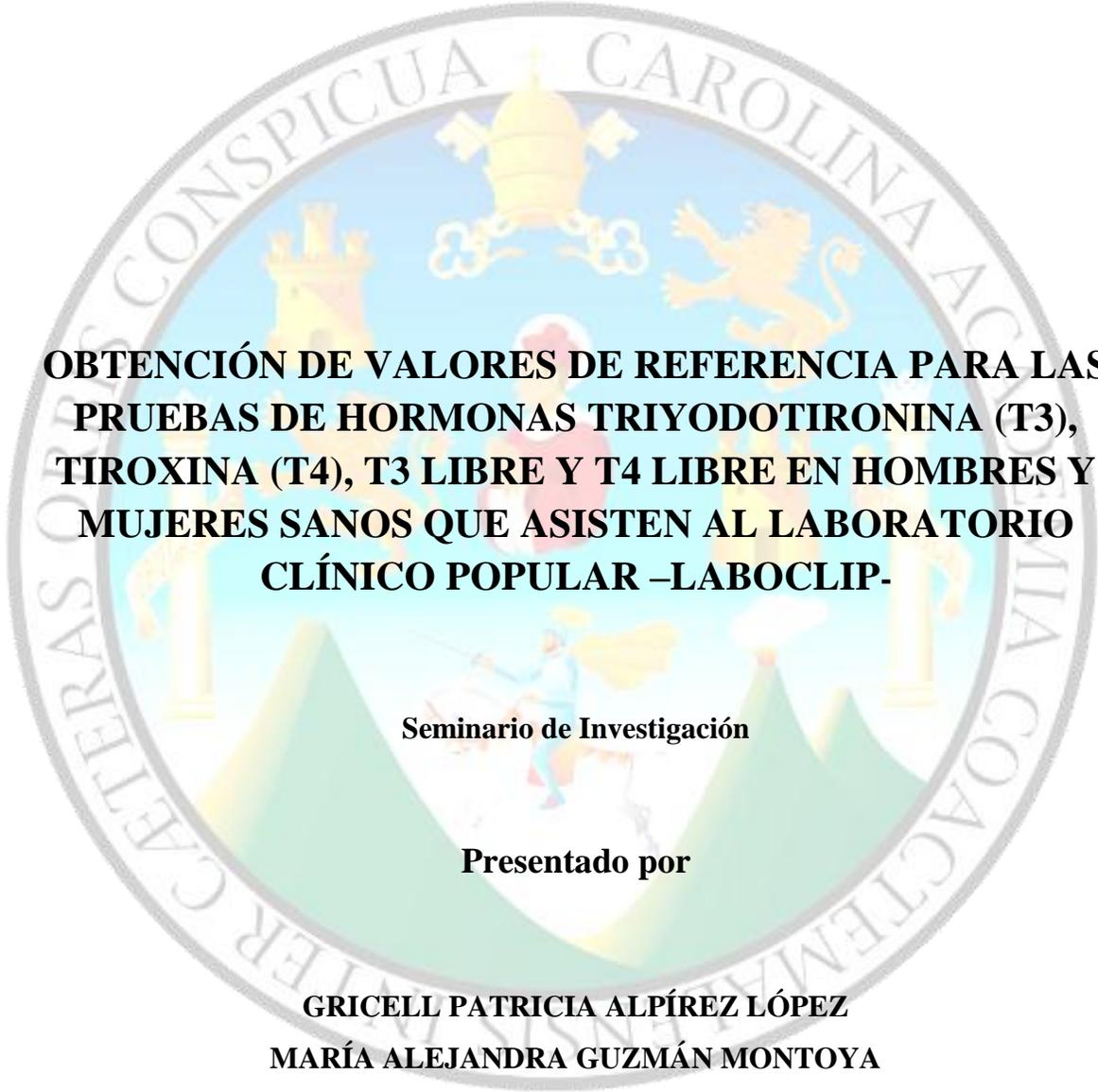
**OBTENCIÓN DE VALORES DE REFERENCIA PARA LAS  
PRUEBAS DE HORMONAS TRIYODOTIRONINA (T3),  
TIROXINA (T4), T3 LIBRE Y T4 LIBRE EN HOMBRES Y  
MUJERES SANOS QUE ASISTEN AL LABORATORIO  
CLÍNICO POPULAR –LABOCLIP-**

**GRICELL PATRICIA ALPÍREZ LÓPEZ  
MARÍA ALEJANDRA GUZMÁN MONTOYA**

**QUÍMICAS BIÓLOGAS**

**GUATEMALA, MARZO DEL 2020**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a person in a blue and yellow outfit, possibly a saint or scholar, standing on a green hill. Above the figure is a golden crown or tiara. The background is light blue with a castle on the left and a lion on the right. The seal is surrounded by Latin text: "CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMERITUM" at the top and "LETTERAS" on the left side.

**OBTENCIÓN DE VALORES DE REFERENCIA PARA LAS  
PRUEBAS DE HORMONAS TRIYODOTIRONINA (T3),  
TIROXINA (T4), T3 LIBRE Y T4 LIBRE EN HOMBRES Y  
MUJERES SANOS QUE ASISTEN AL LABORATORIO  
CLÍNICO POPULAR –LABOCLIP-**

**Seminario de Investigación**

**Presentado por**

**GRICELL PATRICIA ALPÍREZ LÓPEZ  
MARÍA ALEJANDRA GUZMÁN MONTOYA**

**Para optar al título de  
QUÍMICAS BIÓLOGAS**

**GUATEMALA, MARZO DEL 2020**

## **JUNTA DIRECTIVA**

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
M.Sc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilar	Vocal III
Br. Giovani Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Caceros Castañeda	Vocal V

## **ACTO QUE DEDICO**

### **A DIOS**

Por brindarme la vida y ser guía en mi vida, y darme la bendición de permitirme llegar hasta este momento. Un sueño cumplido.

### **A MIS PADRES**

Ana Victoria Montoya Rodas y Guido Estuardo Guzmán; gracias por ser los pilares de mi vida y apoyarme en todos los momentos de mi vida.

### **A MIS HERMANAS**

Ana Luz Guzmán Montoya y Crista Nicole Guzmán Montoya.

### **A MI FAMILIA**

A mis abuelos Ricardo Montoya y Mario Guzmán (Q.E.P.D), mis abuelas Josefina Rodas y Marta Centeno (Q.E.P.D), a todos mis tíos, a todos mis primos y primas. A todos gracias.

### **A MIS AMIGOS**

A las mejores amigas que me dejó la Universidad; María Fernanda Lima, Adalin Cho, Cinthia Alvirurez por estar siempre apoyarme en nuestros años de estudios. Las quiero mucho.

### **A LAS FAMILIAS**

Quiñonez Ramos, Flores Pardo, Alemán Enríquez por su apoyo en todo momento.

### **A MI AMIGA**

Gricell Alpírez, por su amistad en este tiempo, por su dedicación y esfuerzo en nuestra investigación, por cada alegría y tristeza compartida durante este camino.

*Alejandra Guzmán*

## ACTO QUE DEDICO

### A DIOS

Por permitirme cumplir esta meta, por darme sabiduría, amor y gracia

### A MI MADRE

**Patricia López**, por tu amor, esfuerzo, paciencia, sacrificio, tus cuidados y por creer siempre en mí. Por ser una mujer virtuosa y ejemplar.

### A MI PADRE

**Marco Alpírez**, por tu paciencia, tiempo, apoyo incondicional, amor, por todos esos viajes y horas de espera y palabras de aliento.

### A MIS HERMANAS

**Aura Alpírez, Libni Alpírez** por su cariño y apoyo, por estar conmigo en todo momento gracias.

### A MI HERMANO

**Marco Alpírez (†)** angelito, sé que estas feliz por mí.

### A MIS ABUELITOS

**Abuelita Viole** por su amor, apoyo y oraciones a lo largo de este proceso y **abuelito Ángel** por su amor y apoyo.

**Abuelito Rolando y Abuelita Griselda (†)** sé que en el cielo están felices por mí.

### A MIS PRIMOS

Por su cariño y apoyo incondicional en especial a **Analiz, Fredy, Paula, María del Cielo**.

**A MIS SOBRINOS**

**Camila, José Pablo** por todas esas sonrisas y amor.

**A MIS TIOS**

Tío **Willy**, Tío **Iván** Tía **Sari**, Tía **Mimi** por el apoyo y amor.

**A MIS AMIGOS**

**Beverly, Ale Blanco, Wendy, Fabiola, Kristel, Ale Alemán, Gabriel, Jorge** por su amistad, apoyo durante este tiempo. **Cesar Fuentes** por tu cariño, apoyo y paciencia. A mi compañera **Ale Guzmán** porque sin tu amistad y el equipo que formamos, no hubiéramos logrado esta meta.

*Gricell Alpírez*

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

Por ser nuestra Alma máter y darnos la oportunidad de tener una educación superior, y brindarnos conocimientos de excelencia.

### **A FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

Por todas las enseñanzas en cada salón de clases. Por sus conocimientos brindados a lo largo de nuestros años de estudio.

### **AL LABORATORIO CLINICO POPULAR**

Por brindarnos el apoyo y confiar en nosotras y permitirnos realizar nuestro estudio en sus instalaciones.

### **A MI ASESORA**

Licda. María Isabel Urrejola M.A. por su apoyo en nuestra investigación.

**ÍNDICE**

I.	ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN	1
II.	RESUMEN	2
III.	ANTECEDENTES	4
	A. Datos demográficos de Guatemala	4
	B. Datos históricos de Laboratorio Clínico Popular –LABOCLIP –	4
	C. Generalidades	5
	1. Norma NCCLS C28-A2	5
	2. Definiciones	6
	a. Valor de referencia	6
	b. Valor observado	6
	c. Individuo de referencia	6
	d. Selección de individuos	6
	e. Población de referencia	6
	f. Intervalo de referencia	6
	g. Límite de referencia	6
	h. Distribución de referencia	6
	i. Criterios de inclusión y exclusión	7
	3. Selección de individuos	7
	a. Exclusión y partición	7
	b. Métodos de selección de individuos	7

c.	Cuestionario	7
d.	Consideración preanalíticas y analíticas	7
4.	Manejo estadístico de valores de referencia	8
a.	Estimación paramétrica	8
b.	Estimación no paramétrica	8
D.	Glándula Tiroides	9
1.	Anatomía de la tiroides	9
2.	Fisiología de la tiroides	9
a.	Eje hipotálamo–hipófisis–tiroideo (HHT)	9
3.	Mecanismo de síntesis de hormonas tiroideas	10
a.	Síntesis de tiroglobulina	10
b.	Captación de yodo	10
c.	Oxidación de yodo	11
d.	Yodación de tiroglobulina	11
e.	Acoplamiento	12
4.	Liberación y transporte	12
5.	Regulación de la función tiroidea	13
6.	Metabolismo de las hormonas tiroideas	14
a.	Desyodación	14
b.	Sulfatación y conjugación con ácido glucurónico	14
7.	Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas	14
8.	Patologías tiroideas	16
a.	Hipertiroidismo	16
b.	Hipotiroidismo	16
9.	Consideraciones farmacológicas que modifican la función tiroidea	19

E. Estudios realizados en Guatemala para obtener valores de referencia	19
F. Estudios realizados en Latinoamérica para obtener valores de referencia	21
IV. JUSTIFICACIÓN	23
V. OBJETIVOS	24
A. General	24
B. Específicos	24
VI. HIPÓTESIS	25
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	26
A. Universo y muestra	26
1. Universo	26
2. Muestra	26
B. Recursos	26
1. Humanos	26
2. Institucionales	26
3. Físicos	27
C. Metodología	28
1. Selección de Individuos	28
a. Criterios de Inclusión:	28
b. Criterio de Exclusión:	28
2. Identificación de pacientes	28
3. Toma de muestra	29
4. Procesamiento y almacenamiento de muestras	29
5. Reacción de Quimioluminiscencia	29
6. Análisis de muestras	30
7. Curvas de Calibración	31

8. Control de calidad	33
D. Diseño estadístico	33
1. Tipo de investigación	33
2. Tipo de variables	33
3. Diseño del muestreo	33
4. Análisis estadístico	34
VIII. RESULTADOS	35
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	45
X. CONCLUSIONES	53
XI. RECOMENDACIONES	54
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
XIII. ANEXOS	61

## I. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

Los valores de referencia en el laboratorio son los valores con los que se comparan los resultados obtenidos de los pacientes con el fin de realizar diagnósticos y auxiliar al momento de tomar decisiones sobre tratamientos u otros manejos médicos, por lo tanto, la interpretación de los resultados de laboratorio es un proceso muy relevante en el campo de la salud de una población.

Para realizar una adecuada interpretación de los resultados de los pacientes es indispensable establecer valores de referencia de las pruebas de laboratorio para la población guatemalteca por medio de un procedimiento sistemático y uniforme. Este proceso se realiza utilizando lineamientos para determinar los valores de referencia e intervalos de referencia para las pruebas cuantitativas de laboratorio clínico dictadas por Clinic and Laboratory Standards Institute: NCCLSC28-A2.

En esta investigación se propuso establecer los valores de referencia para las pruebas de Hormonas Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre, en hombres y mujeres que asisten al Laboratorio Clínico Popular de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. El objetivo principal fue establecer los valores de referencia para las pruebas anteriormente mencionadas y comparar dichos resultados con los reportados en la literatura. Los resultados obtenidos se socializarán con otros laboratorios y clínicas del país para coadyuvar en el manejo de los pacientes.

## II. RESUMEN

Se determinaron valores de referencia de las pruebas de hormonas tiroideas tiroxina (T4), triyodotironina (T3), T3 libre y T4 libre con un total de 240 pacientes (120 mujeres y 120 hombres) de 18 a 65 años, que asistieron al Laboratorio Clínico Popular. El objetivo principal de este estudio fue establecer los valores de referencia de T3, T4, T3 libre y T4 libre y determinar si existen diferencias significativas entre los valores de referencia reportados por el fabricante y los valores que se establecieron en esta investigación.

Los pacientes que participaron en el estudio fueron pacientes sanos que cumplieron con los criterios de inclusión, a los cuales se les realizó un cuestionario para conocer más sobre su estilo de vida y hábito según la guía del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) C28-A2. Todos los pacientes fueron informados acerca de las características y el objetivo del estudio para obtener de ellos el consentimiento. A cada paciente se le tomaron 2 muestras de sangre de 10 mL cada una por medio de punción venosa. Las muestras de cada paciente fueron centrifugadas y congeladas para su posterior análisis, las variables analizadas para establecer los valores de referencia fueron las concentraciones de hormonas tiroideas T3, T4, T3 libre y T4 libre en suero humano por medio del método de quimioluminiscencia en el equipo IMMULITE 2000.

El análisis estadístico se llevó por medio del programa STATA 6.0. Se analizó el comportamiento de los datos por medio de histogramas y boxplot para identificar outliers, definiendo los intervalos de referencia inferior por medio del (percentil 2.5%) y un (percentil de 97.5%) para el superior. Se realizó la prueba de z para determinar si existía diferencia en los valores de referencia determinados en el estudio entre hombres y mujeres.

Los resultados obtenidos en el estudio indican que si existe diferencia significativa entre los valores de referencia para las hormonas triyodotironina (T3), tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre, en hombres y mujeres con los valores de referencia proporcionados por el fabricante respectivamente. Además, se encontró que no existe diferencia significativa en los valores de referencia obtenidos por sexo. Se realizó la verificación de los intervalos de referencia obtenidos en el estudio, según los criterios de la guía CLSI C28-A2, obteniendo la verificación en las cuatro

hormonas analizadas en el estudio, en hombres y mujeres, y se concluyó que, si los valores de referencia son adecuados para la población de hombres y mujeres en Guatemala, ya que ninguno superó el 10% de los valores fuera del intervalo de referencia.

Los valores que se obtuvieron en este estudio para hormonas tiroideas presentan un rango de referencia más específico para la población guatemalteca. Por lo que se recomienda adecuar estos valores de referencia en el Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP-, y socializarlos por medio de conferencias a la Asociación de Químicos Biólogos y Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala a otras instituciones de salud encargadas del diagnóstico clínico.

### **III. ANTECEDENTES**

#### **A. Datos demográficos de Guatemala**

Guatemala, está situada en América Central, tiene una superficie de 108.890 Km<sup>2</sup>. Con una población de 16.913.503 personas, se encuentra en la posición 68 de la tabla de población, compuesta por 196 países y tiene una densidad de población de 155 habitantes por Km<sup>2</sup>. Su capital es Ciudad de Guatemala (Instituto Nacional de Estadística Guatemala INE, 2018).

Tan solo un 0,48% de la población de Guatemala son inmigrantes, según los últimos datos de inmigración publicados por la ONU. Guatemala es el 171 avo país del mundo por porcentaje de inmigración. En 2017, la población femenina fue mayoritaria, con 8.589.178 mujeres, lo que supone el 50,78% del total, frente a los 8.324.325 hombres que son el 49,22% (INE, 2018).

#### **B. Datos históricos de Laboratorio Clínico Popular –LABOCLIP –**

El Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP-, inició actividades el 1 de febrero de 1977. El LABOCLIP es una institución, con más de treinta años de fundación, que forma parte de la función social de la Universidad de San Carlos de Guatemala (Experiencias Docentes con la Comunidad EDC, 2018).

Este laboratorio constituye las experiencias docentes con la comunidad –EDC- que los estudiantes de la carrera de Química Biológica realizan en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, y que tienen como propósito llevar a cabo el desarrollo de un proceso de enseñanza-aprendizaje, brindar servicios de diagnóstico de laboratorio clínico rutinarios y especializados, a bajo costo a personas de bajo nivel socio-económico, en forma individual o en asociación con instituciones como dispensarios y centros de salud que brindan servicios no lucrativos. Incluye la realización de trabajos de investigación en relación con la tecnología del laboratorio clínico y los problemas de salud de la población atendida (EDC, 2018).

Para la atención de los más de trescientos pacientes diarios, se utilizan sistemas automatizados de tecnología de punta, que permiten la identificación de pacientes con código de barras y la transmisión directa de resultados de los equipos al sistema. Además, se apoya en proyectos de investigación a instituciones como OPS, CDC, INCAP (EDC, 2018).

Permanentemente se están investigando pruebas nuevas que puedan contribuir al mejoramiento y mantenimiento de la salud de los guatemaltecos. El laboratorio participa en programas de control de calidad interno y externo que garantizan la veracidad y confiabilidad de los resultados, siendo a la fecha una institución de reconocido prestigio en el medio (EDC, 2018).

Su ubicación en el centro histórico favorece a la población ya que es accesible para todos los sectores de la ciudad y del país.

## **C. Generalidades**

### **1. Norma NCCLS C28-A2**

El Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio CLSI, (NCCLS por sus siglas en inglés) elabora normas consensuadas que responden a las necesidades de la industria, el gobierno y los especialistas, y mejora la calidad en la atención médica a nivel mundial. Por medio del trabajo de expertos voluntarios, esta organización elabora y armoniza normas que cubren las necesidades específicas de las comunidades médicas en todo el mundo (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio CLSI, 2000).

El NCCLS lleva a cabo una amplia red internacional de asociaciones organizacionales diseñada para elaborar normas mundiales armonizadas. Los documentos consensuados que elabora se compran y utilizan en más de 77 países en todo el mundo. El proceso único que sigue el CLSI para lograr un consenso entre diversas culturas maximiza los recursos disponibles para hacer frente a los problemas de normalización, promueve nuevos emprendimientos cooperativos y asegura que los productos del CLSI respondan a las diversas necesidades de la comunidad médica mundial. El objetivo organizacional es promover la calidad y las mejores prácticas en los servicios de laboratorio y atención médica (CLSI, 2000).

La norma C28-A2 está escrita para usuarios de pruebas de laboratorio de diagnóstico. Ofrece un protocolo para determinar los intervalos de referencia que cumplen los requisitos mínimos de fiabilidad y utilidad. La guía se centra en los valores de referencia asociados a la salud, ya que se relacionan con las pruebas cuantitativas del laboratorio clínico. Se incluyen varios requisitos para realizar estudios y determinar valores de referencia para un nuevo analito o método

analítico de un analito previamente medido. También se discute la transferencia de los valores de referencia establecidos de un laboratorio a otro, o dentro del mismo laboratorio en determinaciones realizadas por distintas metodologías (CLSI, 2000).

## **2. Definiciones**

### **a. Valor de referencia**

Es el valor obtenido por medio de observaciones y mediciones de manera cuantitativa en un individuo de referencia (CLSI, 2000).

### **b. Valor observado**

Es el valor obtenido por medio de mediciones y análisis estadístico, en una población o individuo de referencia (CLSI, 2000).

### **c. Individuo de referencia**

Persona seleccionada para el estudio que cumple con todos los criterios de inclusión (CLSI, 2000).

### **d. Selección de individuos**

Grupo de individuos que cumplen con las características que pueden influir en los valores de referencia como: el sexo, edad, raza y estado de salud (CLSI, 2000).

### **e. Población de referencia**

Grupo constituido por todos los individuos de referencia. Esta población usualmente consta de un número desconocido de miembros, por lo tanto, es una entidad hipotética (CLSI, 2000).

### **f. Intervalo de referencia**

El intervalo entre dos límites de referencia, incluyendo los valores de los límites inferior y superior (CLSI, 2000).

### **g. Límite de referencia**

Valor derivado de la distribución de referencia y utilizado para fines descriptivos (CLSI, 2000).

### **h. Distribución de referencia**

Es la distribución o referencia de los valores encontrados en la población (CLSI, 2000).

### **i. Criterios de inclusión y exclusión**

Son las normas para decidir o seleccionar a los individuos para participar en la investigación (CLSI, 2000).

### **3. Selección de individuos**

Es importante definir adecuadamente a los individuos saludables. Esta condición es relativa ya que no hay una definición universal del estado saludable por lo que es importante establecer criterios para excluir a personas no saludables del grupo de referencia. Estos criterios deben establecerse y documentarse como primer punto antes de proceder con la investigación. La forma como se realiza es por lo menos con un cuestionario para evaluar la salud de cada individuo de referencia (CLSI, 2000).

#### **a. Exclusión y partición**

El conocimiento de la variabilidad biológica permite establecer los criterios iniciales de partición en grupos homogéneos. Los factores que más se deben tener en cuenta para el establecimiento de particiones son: ayuno, dieta, edad, ejercicio, sexo, tabaquismo, embarazo. Los criterios de exclusión ayudan a seleccionar y clasificar a los individuos que no pueden ser incluidos en el estudio como: consumo de alcohol, uso de drogas, obesidad, lactancia, factores genéticos, etc (CLSI, 2000).

#### **b. Métodos de selección de individuos**

Determinación de individuos de referencia, clasificados en base a buenos criterios de exclusión y partición (CLSI, 2000).

#### **c. Cuestionario**

Herramienta de utilidad para la selección de individuos de referencia, la información del cuestionario es de manera confidencial. Contiene preguntas relacionadas al estilo de vida y poder clasificar a los individuos en base a los criterios de partición y exclusión (Ver anexo 6) (CLSI, 2000).

#### **d. Consideración preanalíticas y analíticas**

Factores preanalíticos que influyen en los resultados de valores de referencia son: preparación del individuo, toma y procesamiento de la muestra, método de análisis y aparato a utilizar, el control

en los factores preanalíticos es esencial para obtener valores de referencia estables. La fase preanalítica considera dos áreas:

- i. **Factores biológicos:** factores propios de los individuos.
- ii. **Factores metodológicos:** factores como manejo y recolección de muestras, aditivos en los tubos de muestras (CLSI, 2000).

#### **4. Manejo estadístico de valores de referencia**

Los resultados se analizarán a nivel de límites de referencia biológicos poblacionales siendo los valores extremos del intervalo de referencia al 95%, en base a la ley de Laplace-Gauss para una distribución normal central de todos los valores de referencia. Los valores de referencia poblacionales son a nivel de percentiles de 2,5 y 97,5 de los valores de referencia biológicos. Si los valores de referencia no se distribuyen siguiendo el patrón de Laplace-Gauss, se realizará transformaciones matemáticas, siendo la prueba de Shapiro- Wilk la más utilizada por los autores:

##### **a. Estimación paramétrica**

Si los valores de referencia siguen la ley de Laplace-Gauss se aplica un método paramétrico de los percentiles 2,5 y 97,5 los cálculos se resumen a la utilización de estadística descriptiva calculando media, mediana, desviación estándar de los valores de referencia después de eliminar los valores aberrantes si los hubieran (CLSI, 2000).

##### **b. Estimación no paramétrica**

Si los valores de referencia o las transformaciones matemáticas no siguen la ley de Laplace-Gauss, se realiza un análisis no paramétrico para los percentiles 2,5 y 97,5 utilizando un mínimo de 120 datos, esta estimación se realiza ordenando los valores de referencia biológicos y tomando el valor con número de orden igual a  $0,025(n+1)$ , correspondientes al percentil 0,025 y el valor con número de orden igual a  $0,975(n+1)$ , correspondientes al percentil 0,975 (CLSI, 2000).

## **D. Glándula Tiroides**

### **1. Anatomía de la tiroides**

La glándula tiroides es uno de los órganos de mayor tamaño, se sitúa en la región anterior del cuello. Es de color gris- rosado y consta de dos lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe. Los lóbulos derechos e izquierdos están conectados por el istmo, lámina delgada de tejido de aproximadamente 0,5 cm de grosor, 2 cm de ancho y 2 cm de longitud. Cada lóbulo mide aproximadamente 2 a 2,5 cm de espesor y de ancho en su diámetro mayor y 4 cm de largo. Pesa alrededor de 20 g en el adulto sano (Hernández, Redondo y Marrero, 2015).

La glándula tiroides dispone de una vascularización por medio de dos arterias tiroideas superiores que nacen de las carótidas externas y de dos arterias tiroideas inferiores que proceden de la subclavia. Además, está inervado por los sistemas adrenérgicos y colinérgicos, que proceden de los ganglios cervicales y del nervio vago (Hernández, Redondo y Marrero, 2015).

La tiroides desde el punto de vista histológico se compone de un estroma conjuntivo que forma primeramente una envoltura delgada y continua. Además, está formada por un tejido propio representado por una multitud de pequeñas masas morfológicas denominados folículos tiroideos, su tamaño varía en todo el tejido, con un tamaño promedio de 200µm. Las células tienen forma cúbica y conforme van aumentando su desarrollo adquieren forma columnar (Avendaño, 2012).

### **2. Fisiología de la tiroides**

#### **a. Eje hipotálamo–hipófisis–tiroideo (HHT)**

Los componentes principales del sistema regulador de la función tiroidea lo constituyen la hormona hipotalámica liberadora de tirotrópina (TRH), la tirotrópina u hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) y la triyodotironina (T3). La TRH y la TSH realizan un efecto estimulador, siendo totalmente lo opuesto al efecto que ejerce T3 como inhibidor. La tiroxina (T4) procedente de la glándula tiroides pasa al plasma y debe desyodarse a T3, la que interactúa con el receptor nuclear de la célula tirotrópica hipofisaria. Otras hormonas, algunos neurotransmisores y distintas situaciones fisiológicas pueden afectar al funcionamiento del sistema o alterar su punto de ajuste. La autorregulación de la propia glándula tiroidea en función de los niveles circulantes del yodo también contribuye al control de la función tiroidea (Guyton y Hall, 2011).

El control sobre la síntesis de la TRH en el hipotálamo y de la TSH en la adenohipófisis se realiza fundamentalmente mediante la inhibición de dicha síntesis a nivel transcripcional por las hormonas tiroideas. La regulación negativa de la expresión génica de ambas hormonas por la T3 juega un papel fundamental en el control del eje HHT, efecto mediado a través de la isoforma beta del receptor de las hormonas tiroideas (TR) (Guyton y Hall, 2011).

### **3. Mecanismo de síntesis de hormonas tiroideas**

Las hormonas tiroideas son derivados yodados del aminoácido tirosina los cuales están constituidas por el acoplamiento de dos residuos de tirosina yodada, lo cual permite distinguir en su estructura dos anillos bencénicos denominados (fenólico o externo) y (tirosílico o interno). La actividad biológica de las hormonas tiroideas depende, en gran medida de la posición a la que se incorporen los átomos de yodo dentro de cada anillo. El proceso de síntesis de hormonas tiroideas se puede resumir en 5 fases que se describen a continuación:

#### **a. Síntesis de tiroglobulina**

Las hormonas tiroideas se sintetizan a partir de los residuos de tirosina de la denominada Tiroglobulina glucoproteína de gran tamaño que es sintetizada en los polirribosomas del retículo endoplasmático rugoso. Posteriormente, la proteína es procesada en las cisternas del aparato de Golgi donde completa su glucosilación y es empaquetada en vesículas de secreción. Estas vesículas son liberadas en la cara apical de los tirocitos, pasando así al interior del folículo. En condiciones normales la Tiroglobulina constituye el 75% de las proteínas tiroideas (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

#### **b. Captación de yodo**

La célula tiroidea capta yodo a través de transporte activo secundario emplea un simportador  $\text{Na}^+$  I en su membrana basal, la cual deriva su energía de la bomba de  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  ATPasa. Debido a que el yodo tiene una carga negativa y la célula tiroidea tiene un potencial intercelular de -50 mV, el yodo se bombea en contra del gradiente eléctrico. A medida que el yodo se acumula dentro de la célula, el bombeo también tiene que ocurrir en contra del gradiente de concentración (Michael y Sircar, 2012). Para la captación (flujo) de yodo a las células tiroideas para la incorporación a las TH requiere el uso de energía para impulsar la bomba que se requiere al yodo

solo puede fluir contra su potencial eléctrico y su gradiente de concentración si la bomba está funcionando (Michael y Sircar, 2012).

### **c. Oxidación de yodo**

El yodo es fundamental en la síntesis de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), siendo utilizado para yodación de la proteína tiroglobulina para obtener las formas finales de las hormonas tiroideas, forma parte del primer paso crítico para la formación de las hormonas tiroideas el cual consiste en la conversión de los iones yoduro en una forma oxidada del yodo, en yodo nascente ( $I^{\circ}$ ), en  $I^3$  que luego puede combinarse directamente con el aminoácido tirosina. La oxidación del yodo deriva de la enzima peroxidasa y su peróxido de hidrógeno acompañante, que constituyen un potente sistema capaz de oxidar los yoduros (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

La peroxidasa se encuentra en la membrana apical de la célula o unida a ella, proporcionando así el yodo oxidado justo en el lugar de la célula donde la molécula de tiroglobulina abandona el aparato de Golgi y atraviesa la membrana celular hasta el coloide almacenado en la glándula tiroidea. Cuando el sistema de la peroxidasa se bloquea o en los casos de ausencia congénita, la velocidad de formación de hormonas tiroideas disminuye a cero (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

### **d. Yodación de tiroglobulina**

El proceso de unión del yodo a la molécula de tiroglobulina recibe el nombre de organificación de la tiroglobulina. El yodo oxidado se une directamente, al aminoácido tirosina. No obstante, en las células tiroideas el yodo que es oxidado se asocia a una enzima yodasa que hace que el proceso tenga lugar poco tiempo por consiguiente a medida que la tiroglobulina se libera del aparato de Golgi se secreta al folículo a través de la membrana apical de la célula el yodo se fija a alrededor de la sexta parte de las tirosinas contenidas en la molécula de tiroglobulina (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

La tirosina se yoda primero a monoyodotirosina y después a diyodotirosina. Por consiguiente, después, numerosos crecientes de residuos de yodo tirosina se acoplan entre sí, por lo tanto, el principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento es la molécula tiroxina, que aún forma parte de las moléculas de tiroglobulina. Entre otras ocasiones, una molécula de

monoyodotirosina, se une con una de diyodotirosina para formar triyodotironina que representa alrededor de la quinceava parte del total final de hormonas (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

#### **e. Acoplamiento**

El acoplamiento de las moléculas de MIT y DIT es parte final de la síntesis de hormonas tiroideas. En el 90% de los casos este acoplamiento se produce entre dos moléculas de DIT, dando como resultado la formación de 3,3',5' Tetrayodotironina o tiroxina (T4). Un 9% de los casos el acoplamiento se produce entre un residuo de MIT y un residuo de DIT, formando 3,5,3' triyodotironina (T3). El 1% restante se corresponde con una forma inactiva denominada 3,3',5' triyodotironina o rT3 (reverse T3).

Dado que el acoplamiento se produce sin que se rompa la molécula de Tiroglobulina, las hormonas tiroideas se almacenan formando parte de dicha proteína la cual puede almacenar para asegurar necesidades del organismo durante un periodo de 100 días aproximadamente (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

#### **4. Liberación y transporte**

Las hormonas tiroideas, T4 y T3, junto con los residuos MIT y DIT se almacenan en el coloide formando parte de la tiroglobulina yodada. El paso inicial para la liberación de hormonas tiroideas consiste en la endocitosis de gotas de coloide (que contienen tiroglobulina yodada) desde el lumen folicular al citoplasma del tirocito mediante: la micropinocitosis, mediante pequeñas vesículas que se forman en su superficie apical (Brandan, Llanos, Horak, Tannuri y Rodríguez, 2014).

La TSH estimula este proceso, posteriormente las vesículas endocíticas que contienen tiroglobulina se fusionan con los lisosomas, constituyendo los fagolisosomas, que se desplazan hacia la zona basal del tirocito. Los lisosomas contienen varias enzimas endopeptidasas, las catepsinas, que inducen la proteólisis de la tiroglobulina yodada. Tras la ruptura de los enlaces peptídicos que las mantenía unidas a la tiroglobulina, la T4 y la T3 salen del tirocito y pasan a la circulación sanguínea, mediante la acción del transportador de monocarboxilato 8 (MCT-8). Las yodotirosinas que no pasan a la circulación son desyodadas en el interior de la célula por acción de una enzima deshalogenasa: yodo tirosina deshalogenasa 1 (DEHAL-1), llamada también yodo tirosina desyodinasas (IYD). El yodo liberado por esta deshalogenasa se reutiliza dentro del tirocito,

migrando hacia la membrana apical, donde se puede incorporar a una nueva molécula de tiroglobulina (Brandan,Llanos,Horak,Tannuri y Rodriguez,2014).

## **5. Regulación de la función tiroidea**

El principal regulador de la función tiroidea es la hormona estimulante de la tiroides (TSH) una glucoproteína de 28 kDa, producida por las células tirotropas de la adenohipófisis. La TSH es un dímero constituido por una subunidad, idéntica la de FSH y LH y una subunidad específica (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

La TSH actúa sobre la tiroides estimulando la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Además, la TSH estimula el crecimiento tiroideo como consecuencia de un aumento tanto del número como del tamaño de las células foliculares, produce vasodilatación, aumentando el flujo sanguíneo y estimula la angiogénesis. El receptor de la TSH (TSH-R) pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Algunas veces el dominio extracelular de TSH-R puede sufrir un proceso de proteólisis que da lugar a la formación de un receptor dimérico formado por dos subunidades (A y B) que permanecen unidas entre sí mediante puentes disulfuro. Los TSH-R diméricos conservan su actividad, se sabe que subunidad A se puede liberar a la circulación y ocasionar la formación anticuerpos anti-receptor (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

La regulación de la secreción de TSH depende principalmente de la hormona Liberadora de tirotropina (TRH) producida principalmente por neuronas localizadas en el núcleo periventricular del hipotálamo, la TRH incrementa las síntesis de cadenas A y de las cadenas B de la TSH y modula su glicosilación, la secreción de TSH también está regulada por catecolaminas sobre todo por DA(Anexo). La DA actúa directamente sobre las tirotropas a través de receptores D<sub>2</sub> inhibiendo la secreción y probablemente también la síntesis de TSH también que la secreción de TSH puede ser inhibida por la somatostatina hipotalámica. La secreción de hormonas tiroideas está regulada también por un sistema de retroalimentación negativa ejercido por las propias hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH actuando directamente sobre la hipófisis, y también de forma indirecta inhibiendo la secreción de TRH (Arce, Catalina y Mallo, 2006).

## **6. Metabolismo de las hormonas tiroideas**

Las vías del metabolismo de las hormonas tiroideas son: desyodación, sulfatación, conjugación con ácido glucurónico, descarboxilación y desaminación.

### **a. Desyodación**

La desyodación constituye la vía más importante de metabolización de las yodotironinas (T4 y T3) y está catalizada por enzimas denominadas desyodasas de tres tipos: D1, D2, D3. Las desyodasas pertenecen al grupo de las selenoproteínas, es decir, que su secuencia contiene el aa selenocisteína (Se-Cis), presente en el centro activo de la enzima, región donde los tres tipos de desyodasas presentan una gran similitud también actúan sobre los metabolitos de la desyodación de T4 y T3, en una serie de desyodaciones secuenciales, hasta la obtención de tironina o T0, que carece de átomos de yodo (Brandan,Llanos,Horak,Tannuri y Rodríguez, 2014).

Las enzimas desyodasas poseen diferentes características, las cuales originan la desyodación de las yodotironinas, la expresión tisular o las modificaciones de su actividad en determinadas circunstancias fisiológicas o patológicas. También, se incluyen la familia del glutatión peroxidasa (GPX) y tiorredoxin reductasas (TR), que proporcionan protección al tirocito frente a la toxicidad de un exceso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Las reacciones de desyodación catalizadas por las desyodasas contribuyen al control homeostático, tanto plasmático como tisular, de las hormonas tiroideas. En cada órgano o sistema el origen de T3, de principio plasmático o por desyodación, varía en función del tipo de desyodasas que se expresa en dicho órgano. En el hígado y los riñones la mayor parte de T3 procede del plasma, mientras que en el cerebro y la hipófisis se genera localmente (Brandan,Llanos,Horak,Tannuri y Rodríguez,2014).

### **b. Sulfatación y conjugación con ácido glucurónico**

La T4 y una pequeña fracción de T3 se conjugan con el ácido glucurónico mediante la enzima uridín difosfato glucoronil transferasa (UDPGT), la formación se produce fundamentalmente en el hígado y los riñones (Brandan,Llanos,Horak,Tannuri y Rodríguez,2014).

## **7. Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas**

El efecto general de las hormonas tiroideas consiste en la activación de la transcripción nuclear de un gran número de genes. Por consiguiente, en casi todas las células del organismo se sintetiza una elevada proporción de enzimas proteicas, proteínas estructurales, proteínas

transportadoras y otras sustancias. El resultado neto es un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo. A sí mismo activan receptores nucleares, ya que los receptores de hormona tiroidea se encuentran unidos a las cadenas genéticas de ADN o junto a ellas. El receptor suele formar un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR) en los elementos específicos de respuestas a la hormona tiroidea del ADN. Al unirse a esta hormona, los receptores se activan e inician el proceso de transcripción se forma una cantidad elevada de ARN mensajero de distintos tipos, seguido en unos minutos u horas de la traducción del ARN en los ribosomas citoplásmicos, para formar cientos de proteínas intracelulares nuevas (Guyton y Hall,2011).

Como parte de las funciones fisiológicas las hormonas tiroideas aumentan la actividad metabólica celular de casi todos los tejidos del organismo , aumentando en un 60% hasta un 100% por encima de su valor normal , así como también su velocidad de utilización cuando existen concentraciones altas de hormona , aumento de velocidad de crecimiento en personas jóvenes , procesos mentales se estimulan y actividades de las glándulas endocrinas se potencian, aumentó en número de actividad de mitocondrias (Guyton y Hall, 2011).

Las hormonas facilitan el transporte activo de iones a través de la membrana celular, al aumentar la respuesta de la hormona  $Na^+K^+$ -ATPasa, así como potencia el transporte de iones sodio y potasio a través de la membrana en tejidos que requieren energía e incremento de cantidad de calor, lo cual hace que las membranas de casi todas las células pierdan iones sodio, con lo que se activa el bombeo de sodio y se acrecienta aún más la producción de calor (Guyton y Hall, 2011).

Existen efectos sobre mecanismos corporales específicos como estimulación del metabolismo de los hidratos de carbono, estimulación del metabolismo de lípidos ,mayor necesidad de vitamina, aumento del metabolismo basal, disminución del peso corporal el cual tiene gran importancia debido a que grandes aumentos de la concentración de las hormonas tiroideas producen adelgazamiento, mientras que su disminución a una ganancia ponderal en algunos casos ya que también puede generar aumento de apetito para compensar cambio metabólico. También causan efecto sobre el aparato cardiovascular presentando un aumento del flujo sanguíneo, gasto cardíaco, frecuencia cardíaca, fuerza cardíaca, de respiración, motilidad digestiva, así como en presión arterial normal, excitación del sistema nervioso central y efecto sobre función muscular (Guyton y Hall, 2011).

## **8. Patologías tiroideas**

Las patologías relacionadas a la tiroides tienen que ver con el eje hipotálamo- hipófisis- tiroides, donde debe existir una retroalimentación negativa en relación con los niveles de hormonas tiroideas (triyodotironina T3, tiroxina T4) y los niveles de la hormona estimulante y la hormona liberadora TSH y TRH. En estas enfermedades se producen bocio y dependiendo de los niveles de hormonas tiroideas hay múltiples cambios sobre el cuerpo, tales como efectos metabólicos como la síntesis de proteínas, sobre la lipogénesis, sobre la termogénesis debido a que las sensaciones de frío o calor son signos claves en el diagnóstico de enfermedades tiroideas, el sistema nervioso autónomo (Hernández, Redondo y Marrero, 2015).

### **a. Hipertiroidismo**

Causado por el exceso de síntesis y secreción de hormona tiroidea, además de verse involucrado el eje hipotálamo- hipófisis- tiroides. Las principales causas del hipertiroidismo son: Enfermedad de Graves Basedow, Bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, carcinoma tiroideo, fenómeno de Jod Basedow, hipertiroidismo secundario (Amorós y Turcios, 2012).

#### **i. Presentación clínica**

Los pacientes con hipertiroidismo presentan el siguiente cuadro clínico: bocio difuso, enfermedad ocular (oftalmopatía y orbitopatía infiltrativa y dermatopatía pretibial), estenia, polifagia, pérdida peso, palpitaciones, nerviosismo, intolerancia al calor, insomnio, temblor, debilidad muscular, alteraciones menstruales, manifestaciones cardiovasculares, signos menos frecuentes como dermatopatía localizada y la acropaquia (American Thyroid Association, 2014).

### **b. Hipotiroidismo**

El hipotiroidismo es un síndrome que expresa un menor efecto de las hormonas tiroideas en las células del cuerpo, así como la alteración funcional de la glándula tiroidea (Hernández, Redondo y Marrero, 2015).

El hipotiroidismo es un desorden que surge con más frecuencia en mujeres con una relación de 14 veces más en mujeres que hombres, siendo la edad uno de los principales factores de riesgo, otros factores de riesgo incluyen: mujeres postparto, personas con un historial clínico familiar de enfermedades tiroideas autoinmunes, pacientes con irradiación u operación en la cabeza, cuello o de la tiroides, causas endocrinas (diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia adrenal u ovárica), causas

no endocrinas (enfermedad celíaca, vitiligo, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple), y otras causas que incluye hipertensión pulmonar, síndrome de Down y síndrome de Turner (Duque, 2015).

#### **i. Presentación Clínica**

Los síntomas del hipotiroidismo son: retraso del crecimiento: debido a que las hormonas T3 y T4 intervienen en la maduración del Sistema Nervioso Central, de las gónadas y los huesos ,Intolerancia al frío, Anorexia, pérdida de cabello, presentación de episodios de estreñimiento debido a un enlentecimiento del tránsito intestinal, bradicardia, inotropismo (fuerza de contracción cardiaca), lo que ocasiona la disminución en el gasto cardiaco, ocasionando un aporte bajo de oxígeno a los órganos, bradipnea, embotamiento mental con bradipsiquia, apatía con profusa astenia, somnolencia, neuropatías, músculos hipertróficos, músculos pseudomiótónicos, disminución en el metabolismo basal, hipercolesterolemia, hipoglucemia (Toda, 2017).

En un hipotiroidismo primario las manifestaciones se asocian con la disminución de hormonas tiroideas (T3 y T4) en sangre y tejidos, también está asociado a hormonas como: hormona de crecimiento, catecolaminas e insulina, debido a que las hormonas tiroideas están relacionadas con el funcionamiento de estas, las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo dependen de la intensidad del síndrome, así como la edad. Sin embargo, no en todos los casos de hipotiroidismo las manifestaciones clínicas se relacionan con los valores de las hormonas tiroideas, debido a la afinidad de las hormonas tiroideas sobre sus receptores. La tiroiditis de Hashimoto es la primera causa de hipotiroidismo primario. (Gómez, Betanzos, Sánchez, Segovia, Mendoza y Arellano, 2010).

La alteración en la síntesis de hormonas tiroideas es debida a la destrucción apoptótica de las células tiroideas por un trastorno autoinmune, causando un infiltrado leucocitario de la tiroides. La autorreactividad contra antígenos tiroideos pueden estar mediada por linfocitos de tipo Th1 o Th2., con predominio de Th1, causando una intensa infiltración inflamatoria que conduce a la destrucción de la glándula (Gómez, et al., 2010).

### iii. **Diagnóstico de laboratorio**

La detección de estas patologías se da principalmente por la clínica, además de las pruebas para evaluar la función tiroidea (TSH, T3, T4, T3 libre y T4 libre), siendo la T4 y T4 libre la más importante al igual que la TSH ya que es más sensible de medir (Toda, 2017).

Niveles de T4 elevados generalmente son por niveles de TSH bajos o indetectables lo que indican un hipotiroidismo debido a problemas que afectan la glándula pituitaria. Niveles elevados de T4 libre y niveles bajos de TSH indican hipertiroidismo. Niveles de T4 normal y TSH bajos puede dar indicios de un hipotiroidismo subclínico debido a enfermedad de la glándula tiroidea. Niveles altos de T3, T4 y TSH pueden estar relacionados con hipertiroidismo, teniendo su origen a nivel de hipotálamo y no de la glándula tiroidea (Toda, 2017). Las pruebas sanguíneas para medir TSH, T4, T3 y T4 libre son usadas para valorar la función tiroidea.

#### i. **Prueba de Tiroxina (T4) y T4 Libre**

La T4 circula en sangre de dos maneras:

- T4 unida a proteínas, lo que previene que la T4 entre en los tejidos que necesitan hormonas tiroideas.
- T4 libre, la cual entra en los tejidos apropiados para ejercer sus funciones. La fracción libre de T4 es la más importante para determinar la función de la tiroidea. Niveles elevados de T4 libre indican inicios de hipertiroidismo. Niveles bajos de T4 libre indican inicios de hipotiroidismo (ver anexo 2 y 3), (American Thyroid Association, 2014).

#### i. **Prueba de Triyodotironina (T3)**

Las pruebas de T3 son útiles para diagnosticar, hipertiroidismo o la severidad del mismo. Pacientes hipertiroides presentan niveles elevados de T3, en algunos casos presentan niveles bajos de TSH y niveles normales de T4 libre (ver anexo 2 y 3). La prueba de T3 no es útil para detectar hipotiroidismo debido a que los pacientes presentan niveles elevados de TSH, niveles bajos de T4 libre y niveles normales de T3 (American Thyroid Association, 2014).

## **9. Consideraciones farmacológicas que modifican la función tiroidea**

Existen interacciones entre varios fármacos y la función tiroidea, las cuales influyen en mediciones de las hormonas tiroideas séricas y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Los fármacos pueden afectar cualquier aspecto del sistema de la hormona tiroidea, incluida la secreción de TSH, la producción tiroidea de T4 y T3, su transporte en suero y su metabolismo (Surks, 2018).

Varios fármacos (ver anexo 1), inhiben la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), en dosis altas, lo cual puede confundir la interpretación de las concentraciones séricas de dicha hormona. Otros fármacos pueden influir en la unión de la hormona tiroidea en suero, estos medicamentos pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroxina (TBG) causando cambios paralelos en las concentraciones séricas totales, pero no libres de T3 y T4 (Surks, 2018).

Existen fármacos (ver anexo 1), que bloquean la unión de la hormona tiroglobulina, y reducen los niveles séricos de hormonas T3 y T4. Así como también existen fármacos que interfieren en la absorción a nivel gastrointestinal de hormonas tiroideas, ya que reducen la secreción de ácidos gástricos, los cuales son vitales para su correcta absorción (ver anexo 1), (Surks, 2018).

### **E. Estudios realizados en Guatemala para obtener valores de referencia**

Desde de 1989 se han efectuado estudios en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala en los cuales se han determinado valores de referencia. A continuación, se mencionan dichos estudios:

1. Determinación de valores de referencia para la glucosa, ácido úrico y nitrógeno de urea en población urbana y rural en el Municipio de Guatemala., (Barahona, Morales y Valdés de García, 1989).
2. Determinación de valores de referencia para calcio en orina de 24 horas en niños de ambos sexos comprendidos entre las edades de 0 a 5 años, de la ciudad capital de Guatemala, que concluye que si existe diferencia significativa entre los intervalos de 19.34 a 127.62 en 24 horas de niños y niñas en cuanto a excreción de calcio (Figuroa y Castillo, 1995).

3. Valores de referencia de Alfa-fetoproteína en mujeres embarazadas que asisten al hospital de Gineco obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) (Martínez y Matta, 1995).
4. Establecimiento de valores de referencia de proteínas en orina de 12 horas en niños sanos, de ambos sexos, comprendidos entre las edades de 3 a 12 años, en la cabecera del departamento de Suchitepéquez, Mazatenango, establecieron un rango de “0.02 a 0.97 g/12 horas” para proteína en orina sin embargo no realizaron una comparación estadística entre los resultados obtenidos y los valores utilizados, debido a que solo adaptaron dichos valores de referencia para orina de 24 horas de adultos ya que no había punto de comparación entre uno y otro, (Hernández y Tabarini, 1997).
5. Determinación de valores biológicos de referencia de glucosa, creatinina y nitrógeno de urea en una población de obreros, entre 20 y 30 años, del área metropolitana de la ciudad de Guatemala, concluye que existe diferencia significativa entre los intervalos de referencia obtenidos de glucosa, creatinina y nitrógeno de urea con respecto a los intervalos de referencia reportados por la literatura en adultos (Sieckavizza y Valdés de García, 1997).
6. Valores de referencia de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL en población comprendida en las edades de 20 a 40 años de la clase media de la ciudad capital de Guatemala, concluye que no existe diferencia estadística entre los valores de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos obtenidos en el estudio con los valores reportados en la literatura (De león y Valdés de García, 1999).
7. Determinación de niveles séricos de referencia de creatinina y nitrógeno de urea, en una población pediátrica de 0 a 6 años que asisten al Hospital Infantil Juan Pablo II de la Ciudad de Guatemala (Rodas y Valdés de García, 2002).
8. Determinaciones de intervalos de referencia para glucosa, nitrógeno de urea y creatinina, en una población de escolares comprendidos entre 7 a 12 años del Área Metropolitana de la Ciudad de Guatemala determinó que no existe diferencia significativa entre los valores encontrados en este estudio con estos reportados en la literatura y que existe un en cruzamiento entre los valores de niños y niñas (Nájera y Valdés de García, 2003).
9. Establecimiento de valores de referencia del método Test-1 Analyzer® para determinar la velocidad de sedimentación en una población universitaria, determinó que los valores de referencia para la velocidad de sedimentación (VSE) para estudiantes universitarios

comprendidos entre las edades de 17 a 30 años son para hombres de 2 a 12 mm/h y para mujeres de 2 a 14 mm/h y que el método de Test-1 Analyzer® presenta baja correlación y diferencia significativa al compararlo con el de Westergreen y no coinciden con los reportados en la literatura (Galicia y Nave, 2005).

10. Determinación de valores de referencia para la Hormona Paratiroidea Intacta por Electroquimioluminiscencia en una población adulta sana comprendida entre los 20 a 40 años en el área metropolitana de la ciudad de Guatemala, en este estudio se concluyó que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de referencia para la hormona paratiroidea obtenidos en el estudio y los reportados en la literatura (Córdova y Gutiérrez, 2006).

Todos los estudios recomiendan que cada laboratorio clínico establezca sus propios valores de referencia, para los metabolitos propios de la población guatemalteca y para diferente grupo de edades.

## **F. Estudios realizados en Latinoamérica para obtener valores de referencia**

En Latinoamérica se han realizados diversos estudios acerca de establecimiento de valores de referencia entre los cuales se mencionan los siguientes:

1. Valores de referencia de hematocrito y hemoglobina en escolares del sexo masculino de la Ciudad de Loja. La determinación de los valores de hematocrito y hemoglobina en la población escolar permitió evaluar su estado nutricional y su impacto en la salud pública en el grupo poblacional, establecieron valores de hematocrito y hemoglobina de los escolares, los cuales fueron de 40,7% y 13.5g/dl, respectivamente (Ordoñez y Valle, 2009).
2. Valores de referencia de hemoglobina corpuscular media (HCM) en la población adulta masculina de 20 a 50 años de la Universidad Nacional de Loja. En este estudio determinaron que la población adulta de 20 a 50 años, fueron: HCM de 25.2 a 31.2 pg, por medio de métodos de análisis automatizados (Jaramillo, 2011).
3. Verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en poblaciones adultas mestiza, en un laboratorio privado de la ciudad de Quito. Concluyó que la comparación de los valores usualmente reportados con los obtenidos en el estudio, que utilizar valores de

referencia iguales para hombres y mujeres sin distinguir por edad, la verificación no fue satisfactoria en algunos parámetros (Castillo y Montenegro, 2017).

4. Determinación de intervalos de referencia para química clínica en poblaciones mexicanas. Analizaron 653,467 individuos de ambos géneros, utilizaron el método de Tukey para la detección de valores extremos y determinaron los intervalos de referencia a través del método no paramétrico recomendado por la NCCLS C28-A3, observando variaciones entre los intervalos de referencia calculados y los referidos en el inserto de los analitos (BUN, Urea, ALAT, ASAT, electrolitos) (Fuentes, Piedra, Hernández, Cervantes-Villagrana y Presno-Bernal, 2013).
5. Intervalos de referencia de determinaciones bioquímicas en el laboratorio central del Hospital de Trelew, los autores concluyeron que la mayoría de los analitos (glucosa, urea, colesterol, proteínas totales, albúmina, ácido úrico, creatinina, hematocrito y hemoglobina) analizados mostraron resultados diferentes entre los valores de referencias obtenidos y los valores de referencia de los fabricantes (Yofre, et al. 2012).
6. Verificación de intervalos de referencia de analitos más frecuentes en el área de Química Clínica en el laboratorio del Centro Médico Naval. Los autores verificaron los intervalos de referencia de glucosa, creatinina, urea, colesterol, triglicéridos y HDL fueron los adecuados para su población (Lazo y López, 2015).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Los valores o intervalos de referencia en el laboratorio clínico son valores de un analito que se utilizan para realizar una comparación de los valores medidos. Usualmente están asociados a determinar el “estado saludable” de los individuos de una población.

Su importancia radica en que son una herramienta vital en la evaluación de resultados obtenidos en el laboratorio clínico. El personal de salud compara y relaciona los valores de los pacientes con los valores de referencia reportados con el fin de realizar el diagnóstico de patologías o estados determinados de salud de un paciente.

Los laboratorios clínicos brindan resultados de laboratorio a la población y los intervalos de referencia que utiliza para su interpretación usualmente provienen de los que reporta el reactivo comercial utilizado en la determinación. Los fabricantes de reactivos sugieren valores de referencia, que no se adaptan necesariamente a las características de la población que se está analizando (raza, sexo, nivel nutricional, factores ambientales, etc). Por lo tanto, es importante que cada laboratorio encuentre los valores de referencia para su propia población.

El presente estudio pretende establecer los intervalos de referencia para las pruebas T3 total, T3 libre, T4 total y T4 libre de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Guía para determinar valores e intervalos de referencia para pruebas de laboratorio clínico cuantitativas (Documento C28-A2 del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, 2000). Para determinar los valores de referencia con base a la Guía mencionada anteriormente, en la población guatemalteca, se analizaron a 240 individuos, 120 hombres y 120 mujeres, entre las edades de 18 a 65 años a quienes se les realizó un cuestionario con el que por sus condiciones, costumbres y hábitos alimenticios se establezcan como individuos sanos. Los intervalos de referencia obtenidos se utilizarán en el Laboratorio Clínico Popular y se socializarán con los profesionales de salud para ser utilizados en la población guatemalteca.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. General**

1. Establecer los valores o rangos de referencia para las pruebas de Hormonas Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre en hombres y mujeres sanos de 18-65 años que asisten al Laboratorio Clínico Popular –LABOCLIP -.

### **B. Específicos**

1. Determinar si existe diferencia entre los valores recomendados por el fabricante de los obtenidos en la población de estudio.
2. Determinar si los rangos de referencia encontrados son diferentes para hombres y mujeres o si el rango se aplica para ambos sexos.
3. Socializar los valores de referencia obtenidos en la población guatemalteca con otros profesionales de la salud.

## **VI. HIPÓTESIS**

Los valores de referencia obtenidos para las pruebas de hormonas Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre no difieren con los valores recomendados por el fabricante.

## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Universo y muestra**

#### **1. Universo**

Individuos de ambos sexos de 18 a 65 años que asisten al Laboratorio Clínico Popular LABOCLIP- .

#### **2. Muestra**

El tamaño de la muestra representativa para el estudio estuvo comprendido por 120 hombres y 120 mujeres entre 18 a 65 años que cumplieron con los criterios de inclusión durante el período de septiembre a noviembre 2018, que acudieron al Laboratorio Clínico Popular.

La guía NCCLS Documento C28-A2, explica la posibilidad de realizar el estudio con intervalos separados en subclases antes de empezar el proceso de obtención y análisis de muestras, para intervalos para hombres y mujeres o para diferentes grupos de edad, la norma afirma que se debe muestrear 120 pacientes de cada sexo o edad u otra subclase establecida en el estudio, se debe realizar en al menos dos etapas comenzando con una muestra piloto de aproximadamente 60 pacientes de cada sexo, el significado estadístico de la diferencia debe ser aprobado por la prueba de desviación normal (CLSI, 2000) (Ver anexo 8).

### **B. Recursos**

#### **1. Humanos**

- b. Investigadoras: Br. Gricell Patricia Alpírez López; Br. María Alejandra Guzmán Montoya.
- c. Asesora: Licda. María Isabel Urréjola de Muñoz, M.A.

#### **2. Institucionales**

- a. Laboratorio Clínico Popular – LABOCLIP- ; 3ra calle 6 – 47, zona 1, Edificio Antiguo Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

### **3. Físicos**

#### **a. Equipo**

- Immulite 2000 XPi, Siemens
- Centrífugas de 2000 – 3000 rpm
- Congelador a -20 °C

#### **b. Materiales de laboratorio**

- Tubos de extracción tapón rojo sin aditivo de 9-10mL
- Jeringas de 10cc
- Algodón
- Aguja 21 x 1.5 para tubos al vacío
- Alcohol al 70%
- Liga o torniquete
- Gradillas
- Tubos Eppendorff de 1.5 mL
- Pipetas pasteur plásticas de 3 mL
- Palillos de madera
- Basurero con bolsa roja (para descarte de desechos infectocontagiosos)
- Lentes Protectores (de seguridad)
- Guantes desechables

#### **c. Reactivos:**

- 300 pruebas de T3 total para Immulite 2000 XPi (Siemens)
- 300 pruebas de T4 total para Immulite 2000 XPi (Siemens)
- 300 pruebas de T3 Libre para Immulite 2000 XPi (Siemens)
- 300 pruebas de T4 Libre para Immulite 2000 XPi (Siemens)
- Sueros control para Inmunología Biorad (Nivel I, II, III)
- Agua desmineralizada

## **C. Metodología**

### **1. Selección de Individuos**

Con el fin de cumplir con los criterios para la selección de individuos que participaron en el estudio según la guía NCCLS Documento C28-A2 se realizó lo siguiente:

- i. Se les explicó a los pacientes en qué consistía el estudio.
- ii. Los pacientes llenaron un consentimiento informado (ver anexo 5), en el que manifestaron estar de acuerdo en participar en el estudio.
- iii. Se les realizó un cuestionario (ver anexo 6), diseñado para cumplir con los criterios de inclusión y exclusión y establecer individuos sanos para pasar a ser parte de los individuos de referencia.

#### **a. Criterios de Inclusión:**

Se incluyeron en el estudio a 240 individuos que cumplieran con las siguientes características:

- Edades comprendidas entre 18 a 65 años.
- Ambos sexos, (120 mujeres y 120 hombres)
- Sanos, sin presencia de cualquier enfermedad, establecido a través del cuestionario
- Peso corporal estable.
- Pacientes que acudieron a realizarse exámenes al Laboratorio Clínico Popular por chequeo o por algún requisito.

#### **b. Criterio de Exclusión:**

Se excluyeron del estudio a individuos que presenten las características según la norma NCCLS C28-A2 (ver anexo 4).

### **2. Identificación de pacientes**

- a. Identificación de paciente sano.
- b. Evaluar si el paciente cumple con los criterios de inclusión.
- c. Realización de cuestionario
- d. Pasar al paciente al área de toma de muestra.

### **3. Toma de muestra**

- a. Corroborar nombres y número del paciente en el estudio.
- b. Preparar los tubos y colocar las etiquetas sobre los mismos.
- c. Realizar la punción al paciente y llenar 2 tubos de 10 mL correspondientes.

### **4. Procesamiento y almacenamiento de muestras**

- a. Revisar que la sangre del tubo esté coagulada, inclinando suavemente los tubos y observando que la sangre ya no se mueva. Si no ha coagulado esperar hasta que estén listos.
- b. Centrifugar por 10 minutos a 2.5 rpm.
- c. Separar 5 mL de suero de cada tubo.
- d. Congelar de cada tubo 5 mL de suero, en un tubo eppendorf rotulado con el código del paciente.
- e. Almacenar muestras debidamente rotulados y congelar a - 20°C hasta el momento del procesamiento.

### **5. Reacción de Quimioluminiscencia**

En una reacción inmunológica inicial entre los anticuerpos del reactivo y el analito de la muestra, El componente del reactivo marcado con fosfatasa alcalina (conjugado) se une a la microesfera dentro del tubo de reacción. La cantidad de fosfatasa alcalina es inversamente proporcional (ensayo competitivo) a la concentración del analito en la muestra del paciente. Una vez que se ha lavado el tubo de reacción, se añade un substrato luminogénico al tubo de la reacción. Cinco minutos después el tubo se sitúa delante del tubo fotomultiplicador (PMT) donde se mide la luz generada por la reacción luminogénica. La reacción amplificada por enzimas en el sistema produce una radiación lumínica prolongada que hace que el tubo brille. En la reacción luminogénica (anexo 9) la fosfatasa alcalina unida a la microesfera desfosforiliza el substrato (un fosfato de adamantil dioxetano) en un intermedio inestable. El intermedio inestable se descompone rápida y espontáneamente emitiendo un fotón de luz. La cantidad de luz emitida es directamente proporcional a la cantidad de fosfatasa alcalina unida. Comparado con otros métodos de detección, la quimioluminiscencia proporciona el más alto grado de sensibilidad posible (Siemens, 2017).

## **6. Análisis de muestras**

### **i. Principio de la determinación de T3 libre**

Es un inmunoanálisis quimioluminiscente enzimático competitivo en un análogo. La fase sólida (esfera) está recubierta con un anticuerpo monoclonal murino anti-T3. La fase líquida consiste en fosfatasa alcalina (intestino de ternero) conjugado con T3. La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto con la esfera recubierta durante 30 minutos. Durante este tiempo, la T3 libre presente en la muestra compite con la enzima conjugada con T3, en el reactivo por un número limitado de sitios de unión a anticuerpos de la esfera. La muestra del paciente no unido y la enzima conjugada se eliminan después, mediante lavado por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente sobre el tubo de reacción que contiene la esfera y se genera una emisión de luz proporcional a la cantidad de enzima unida (Siemens, 2017)

### **ii. Principio de determinación de T3 total**

Es un inmunoanálisis quimioluminiscente enzimático competitivo en fase sólida. La fase sólida (esfera) está recubierta con un anticuerpo monoclonal murino anti-T3. La fase líquida consiste en fosfatasa alcalina (intestino de ternero) conjugado con T3. La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto con la esfera recubierta durante 30 minutos. Durante este tiempo, la T3 total presente en la muestra compite con la enzima conjugada con T3, en el reactivo por un número limitado de sitios de unión a anticuerpos de la esfera. La muestra del paciente no unido y la enzima conjugada se eliminan después, mediante lavado por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente sobre el tubo de reacción que contiene la esfera y se genera una emisión de luz proporcional a la cantidad de enzima unida (Siemens, 2017).

### **iii. Principio de determinación de T4 libre**

Es un inmunoanálisis quimioluminiscente enzimático competitivo en fase sólida. La fase sólida (esfera) está recubierta con un anticuerpo monoclonal murino anti-T4. La fase líquida consiste en fosfatasa alcalina (intestino de ternero) conjugado con T4. La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto con la esfera recubierta durante 30 minutos. Durante este tiempo, la T4 libre presente en la muestra compite con la enzima conjugada con T4, en el reactivo por un número limitado de sitios de unión a anticuerpos de la esfera. La muestra de paciente no unida y la enzima

conjugada se eliminan después, mediante lavado por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente sobre el tubo de reacción que contiene la esfera y se genera una emisión de luz proporcional a la cantidad de enzima unida (Siemens, 2017).

#### **iv. Principio de determinación de T4 total**

Es un inmunoanálisis quimioluminiscente enzimático competitivo en fase sólida. La fase sólida (esfera) está recubierta con un anticuerpo monoclonal murino anti-T4. La fase líquida consiste en fosfatasa alcalina (intestino de ternero) conjugado con T4, con conservante, repartido en partes iguales en las cámaras A y B. La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto con la esfera recubierta durante 30 minutos. Durante este tiempo, la T4 presente en la muestra se disocia del ligando y compite con la enzima conjugada con T4, en el reactivo por un número limitado de sitios de unión a anticuerpos de la esfera. La muestra de paciente no unida y la enzima conjugada se eliminan después, mediante lavado por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente sobre el tubo de reacción que contiene la esfera y se genera una emisión de luz proporcional a la cantidad de enzima unida (Siemens, 2017).

### **7. Curvas de Calibración**

Las curvas de calibración para T3 total, T3 libre, T4 total y T4 libre, se realizan cuando se utiliza un nuevo lote de reactivos, o cuando los valores de los controles del ensayo no están dentro de los límites especificados. Los métodos de calibración del sistema IMMULITE 2000 XPi, son métodos de cálculo de datos utilizados para medir los valores por medio de un tubo fotomultiplicador (PMT) y detectar emisiones de luz y poder calcular los resultados para plasmarlos en una curva de calibración o punto de corte, las curvas maestras de calibración de cada lote de reactivos se generan en único instrumento ejecutando duplicados de un conjunto de estándares que abarcan el rango medible del ensayo, el número total de estándares varía con el analito y oscila entre seis. Los estándares se analizan múltiples veces en varias ejecuciones en orden aleatorio. En cada ejecución se incluyen los duplicados de un ajustador bajo y alto. (Siemens,2017).

- i. **T3 libre:** El ensayo de T3 libre es trazable a un estándar interno fabricado usando procedimientos de medida y materiales cualificados. Con una sensibilidad de 1,0 pg/mL

(1,5 pmol/l), la precisión de las muestras fue analizada por duplicado durante 20 días en dos tandas de trabajo por día para un total de 40 tandas y 80 replicados. La prueba presenta un ensayo altamente específico para T3 libre. El rango de calibración 1,0-40 pg/mL (1,5-61 pmol/l) (Siemens,2017).

- ii. **T3 Total:** El ensayo de T3 total está diseñado para tener una sensibilidad analítica de  $\leq 0.25$  ng/mL, se define como la concentración calculada por más de dos desviaciones estándar de las réplicas del nivel de T3 total. La sensibilidad analítica (linealidad baja) se define en los parámetros totales de la prueba T3 de 0, 25 ng / mL. Este ensayo tiene una especificidad analítica de media de  $\leq 0.1\%$  de reactividad cruzada con tiroxina (T4) a una concentración de 1,100 ng / mL. El Coeficiente de correlación del ensayo está diseñado para tener una pendiente de  $1.00 \pm 0.20$  y un coeficiente de correlación de  $\geq 0.90$  en comparación con el ensayo AxSYM Total T3 (Siemens,2017).
- iii. **T4 Libre:** La sensibilidad analítica de T4 libre límite del blanco (valor máximo esperado de una muestra sin analito: determinado de acuerdo con CLSI EP17-A) es de 0,11 ng/dL (1,42 pmol/l). El límite de detección (concentración mínima detectable, determinada de acuerdo con CLSI EP17-A) es 0,22ng/dL (2,83 pmol/l). la sensibilidad funcional de la prueba (concentración con el 20% de coeficiente de variación (CV) determinado de acuerdo con CLSI EP5-A2) es de 0,31 ng/dL (3,99 pmol/l). Con una precisión de muestras procesadas por duplicado durante 20 días, en dos series al día para un total de 40 series al día para un total de 40 series y 80 duplicados. El anticuerpo es altamente específico para T4 libre (Siemens,2017).
- iv. **T4 Total:** el ensayo de T4 total proporciona un rango normal de 4,87  $\mu\text{g/dL}$  a 11,72 $\mu\text{g/dL}$  (intervalo de 95%), el análisis se llevó a cabo en 473 pacientes. El ensayo de T4 total está diseñado y presenta una precisión de  $\leq 10\%$  CV (coeficiente de variación) para concentración en un rango bajo (4,2 $\mu\text{g/dL}$ ), rango medio (7,4 $\mu\text{g/dL}$ ) y rango alto (14,6 $\mu\text{g/dL}$ ). La sensibilidad está diseñada bajo un rango de cuantificación de  $\leq 3,0\mu\text{g/dL}$ , (CV  $\leq 10\%$ ). Con una precisión de 8 muestras procesadas en cinco series al durante 3 días, usando dos lotes de reactivo y 6 instrumentos diferentes. En el estudio el blanco de

referencia fue de 0,70µg/dL, el límite bajo de detección fue de 0,91µg/dL y el límite superior de detección fue de 2.0µg/dL (Siemens, 2017).

## 8. Control de calidad

El control de calidad de las pruebas analíticas se llevará a cabo con el fin de asegurar la confiabilidad de cada medición que se realiza a la muestra de un paciente. Con sueros de Biorad® de Inmunología niveles 1, 2, 3 y un control de calidad Externo de RIQAS.

- i. **Control de calidad interno:** Los sueros de control de calidad marca BIORAD nivel 1,2 y 3 Lyphocheck® se corren tres veces a la semana para las hormonas T3, T3 libre, T4 y T4 libre y se utiliza el Immunoassay Plus Control.
- ii. **Control de calidad externo:** De forma mensual se corren los controles RIQAS- External Quality Assesment- para T3, T3 libre, T4 y T4 libre. Calificando los valores obtenidos y comparados con otros equipos IMMULITE 2000 de Guatemala. Con una puntuación de “target score” cerca de 120 lo cual es el puntaje máximo.

## D. Diseño estadístico

### 1. Tipo de investigación

Estudio Descriptivo

### 2. Tipo de variables

- a. **Variable Independiente:** Edad y género de los individuos en el estudio
- b. **Variable Dependiente:** Concentración de las hormonas Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre.

### 3. Diseño del muestreo

#### b. Tamaño de la muestra:

El tamaño de muestra adecuado se conformó por 240 individuos (120 hombres y 120 mujeres) según la norma NCCLS C28-A2, los cuales fueron seleccionados de manera aleatoria de la población que asiste al Laboratorio Clínico Popular de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia en la Ciudad de Guatemala, y que cumplieron con los criterios de inclusión.

c. **Marco de muestreo:**

Se recolectaron sueros de 120 mujeres y 120 hombres, entre las edades de 18 a 65 años que asistieron al Laboratorio Clínico Popular y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el estudio.

**4. Análisis estadístico**

Los resultados se analizaron a nivel de límites de referencia biológicos poblacionales siendo los valores extremos del intervalo de referencia al 95%, en base a la ley de Laplace-Gauss para una distribución normal central de todos los valores de referencia. Los valores de referencia poblacionales son a nivel de percentiles de 2,5 y 97,5 de los valores de referencia biológicos. Si los valores de referencia no se distribuyen siguiendo el patrón de Laplace-Gauss, se debe realizar transformaciones matemáticas, siendo la prueba de Shapiro- Wilk la más utilizada por los autores (CLSI, 2000).

- i. **Estimación paramétrica:** si los valores de referencia siguen la ley de Laplace-Gauss se aplica un método paramétrico de los percentiles 2,5 y 97,5 los cálculos se resumen a la utilización de estadística descriptiva calculando media, mediana, desviación estándar de los valores de referencia después de eliminar los valores aberrantes si los hubieran (CLSI, 2000).
- ii. **Estimación no paramétrica:** si los valores de referencia o las transformaciones matemáticas no siguen la ley de Laplace-Gauss, se realiza un análisis no paramétrico para los percentiles 2,5 y 97,5 utilizando un mínimo de 120 datos, esta estimación se realiza ordenando los valores de referencia biológicos y tomando el valor con número de orden igual a  $0,025(n+1)$ , correspondientes al percentil 0,025 y el valor con número de orden igual a  $0,975(n+1)$ , correspondientes al percentil 0,975 (CLSI, 2000).

En este estudio se utilizó el programa STATA como herramienta auxiliar para el análisis de las muestras. Así como la realización del análisis para establecer si los rangos de valores encontrados son diferentes para mujeres y hombres o si se puede utilizar el mismo rango por medio de la media y desviación estándar. El uso de diagramas de cajas (boxplot) e histogramas para la verificación de los datos obtenidos.

## VIII. RESULTADOS

En este estudio se determinaron los valores de referencia para las hormonas tiroideas, Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre en hombres y mujeres que asisten al Laboratorio Clínico Popular – LABOCLIP -. Los valores obtenidos se estratificaron por sexo (mujeres y hombres), se calculó la media y desviación estándar para describir cada una de las variables por sexo, para las hormonas tiroideas Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre. Se realizó muestreo de 120 hombres y 120 mujeres sanos de acuerdo con el cuestionario utilizado propuesto por la Norma C28 A-2. (CLSI, 2000).

**Tabla 1.** Datos sociodemográficos de la población estudiada que asisten al -LABOCLIP-

Características	Mujeres	Hombres
Edad (años)	26 ± 6 <sup>a</sup>	29 ± 10
Peso (lb)	124.11 ± 21.82	159.83 ± 53.69
Estatura (cm)	157.96 ± 5.69	171.25 ± 0.23
Índice de masa corporal (IMC) <sup>b</sup>	22	24.84
Ocupación		
Estudiante	84 (70%)	55 (45.83%)
Profesionales	30 (25%)	19 (15.83%)
Otros <sup>c</sup>	6 (5%)	34 (28.34%)
No refieren	0 (0%)	12 (10%)
Procedencia		
Ciudad de Guatemala	51 (42.5%)	110 (91.69%)
Otros lugares <sup>d</sup>	69 (57.5%)	10 (8.31%)
Total	n=120 (100%) <sup>e</sup>	n =120 (100%)

<sup>a</sup>DS = Desviación estándar, <sup>b</sup>IMC: Índice de masa corporal, <sup>c</sup> Otros: actriz, vendedora, ama de casa; técnicos, zapateros, mecánico, transportista, etc. <sup>d</sup> Otros lugares: Jutiapa, Quetzaltenango, Antigua Guatemala, Chimaltenango, Zacapa, Chinautla, Palencia, Escuintla, Santo Domingo Xenacoj; <sup>e</sup> n= Frecuencia.

En la tabla 1, se presenta la distribución de los 240 pacientes incluidos en este estudio, por sexo, edad, peso, estatura, ocupación y lugar de procedencia. La edad promedio de mujeres fue de 26 años, con un peso promedio de 124 libras y 157.96 cm de estatura. El 70% (n=84) de la población de mujeres son estudiantes y un 57.5% (n=69) proceden de lugares distintos a la ciudad de Guatemala. Para la población masculina la edad promedio fue de  $29 \pm 10.73$ , el peso promedio fue de  $159.83 \pm 53.69$  libras y  $171.25 \pm 0.23$  cm de estatura. El 45.83% (n= 55), de la población de hombres son estudiantes y un 91.69% (n=110) proceden de lugares distintos a la ciudad de Guatemala.

Para el análisis de los datos obtenidos para cada analito en hombres y mujeres se realizó un análisis de datos por una estimación paramétrica y se utilizó el programa STATA 6.0 acorde a la norma CLSI C28-A2. Con los datos obtenidos se elaboraron gráficos de histogramas, boxplot para outsiders con un intervalo de confianza del 95%. Se calculo media, desviación estándar, mediana, valores mínimos y máximos para cada analito.

Se calcularon los parámetros para los valores de referencia para los analitos estudiados para hombres y mujeres, por medio de percentiles. Se aplicó el percentil 2.5% para calcular el límite inferior y el percentil 97.5% para calcular el límite superior, se compararon con los valores de referencia proporcionados por el fabricante.

Todos los datos se definen para la estimación de 120 datos por sexo como se observa a continuación.

**Tabla 2.** Valores de referencia de hormona Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre en mujeres (n=120).

Pruebas	Valores de referencia	
	Percentil (2.5)	Percentil (97.5)
T3 total (ng/mL) <sup>a</sup>	0.59	1.43
T4 total (ug/dL) <sup>b</sup>	3.90	10.90
T3 libre (pg/mL) <sup>c</sup>	2.17	5.29
T4 libre (ng/dL) <sup>d</sup>	0.82	1.48

<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por mililitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro; <sup>d</sup> (ng/dL) nanogramos por decilitro.

En la tabla 2 se presentan los valores de hormonas tiroideas encontradas en la población de mujeres, analizados por medio de percentiles de 2.5% y 97.5% para las hormonas tiroideas Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre.

**Tabla 3.** Valores de referencia de hormona Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre en hombres (n=120).

Pruebas	Valores de referencia	
	Percentil (2.5)	Percentil (97.5)
T3 total (ng/mL) <sup>a</sup>	0.66	1.33
T4 total (ug/dL) <sup>b</sup>	4.66	9.69
T3 libre (pg/mL) <sup>c</sup>	2.56	4.94
T4 libre (ng/dL) <sup>d</sup>	0.86	1.79

<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por mililitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro; <sup>d</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro

En la tabla 3 se presentan los valores de hormonas tiroideas para hombres, analizados por medio de percentiles de 2.5% y 97.5%, para las hormonas tiroideas Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre.

**Tabla 4.** Comparación de valores de referencia obtenidos con los valores de referencia del fabricante.

Pruebas	Valores de referencia		
	Mujeres	Hombres	Fabricante
T3 total (ng/mL) <sup>a</sup>	[0.59 – 1.43]	[0.66 - 1.33]	[0.58 – 1.59]
T4 total (ug/dL) <sup>b</sup>	[3.90 – 10.90]	[4.66 - 9.69]	[4.50 – 12.50]
T3 libre (pg/mL) <sup>c</sup>	[2.17 – 5.29]	[2.56 – 4.94]	[1.80 – 4.20]
T4 libre (ng/dL) <sup>d</sup>	[0.82 – 1.48]	[0.86 - 1.79]	[0.89 – 1.76]

<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por mililitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro; <sup>d</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro.

En la tabla 4 se muestra la comparación de los valores de referencias obtenidos de las hormonas tiroidea Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre en la población de estudio distribuidos por sexo, y los valores de referencias utilizados en el Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- proporcionados por el fabricante.

**Tabla 5.** Comparación de intervalos de valores referencia de hormona Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre entre mujeres y hombres (n=240).

Pruebas	Valor de referencia			
	Mujeres		Hombres	
	Percentil (2.5)	Percentil (97.5)	Percentil (2.5)	Percentil (97.5)
T3 total (ng/mL) <sup>a</sup>	[0.53 – 0.63]	[1.24 – 1.99]	[0.60 - 0.73]	[1.24 – 1.35]
T4 total (ug/dL) <sup>b</sup>	[3.09- 4.73]	[9.47 - 12.1]	[4.56 – 5.19]	[9.32 – 10.7]
T3 libre (pg/mL) <sup>c</sup>	[1.25 – 2.52]	[4.89 – 5.76]	[1.14 – 2.76]	[4.67 – 5.88]
T4 libre (ng/dL) <sup>d</sup>	[0.77 – 0.86]	[1.34 – 2.05]	[0.72 – 0.91]	[1.39 – 1.90]

<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por mililitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro (ng/dL) <sup>d</sup> nanogramos por decilitro.

La tabla 5 muestra la comparación de los valores de referencia entre mujeres y hombres obtenidos en el estudio, observando que los rangos en el caso de las mujeres se extienden en la medición de T4 total, en el percentil 97.5 para establecer el valor de referencia superior, en comparación con los valores en el grupo de hombre.

**Tabla 6.** Prueba de “z” para hormonas tiroideas por género (n=240)

Prueba	Media <sup>d</sup> (SD)		Z <sup>f</sup>
	Hombres	Mujeres	
T3 total (ng/mL) <sup>a</sup>	0.93 (0.15)	0.89 (0.21)	1.61
T4 total (ug/dL) <sup>b</sup>	2.53 (0.66)	3.41(0.73)	1.26
T3 libre (pg/mL) <sup>c</sup>	6.97 (1.25)	6.53(1.54)	1.01
T4 libre (ng/dL) <sup>e</sup>	1.13(0.62)	1.07 (0.17)	2.43

<sup>a</sup> (ng/mL): nanogramos por mililitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro; <sup>e</sup>(ng/dL) : nanogramos por decilitro <sup>d</sup>M(SD): media (desviación estándar); Z<sup>f</sup>: valor de z para una población de 120 z= 3.

La tabla 6 muestra la determinación de la media y desviación estándar (SD) de cada hormona por sexo, después de haber eliminado los valores atípicos, utilizadas para calcular el valor de “z”, para cada hormona tiroidea. Este valor se determina para verificar si existe diferencia de los valores de referencia entre los dos grupos. Según la guía CLSI C28-A2 se debe realizar la prueba de “z”, para determinar, el valor crítico de z para una población de 120, es de z=3. Todos los valores de z obtenidos para cada hormona fueron menores a 3, determinando que no existe diferencia entre los dos grupos.

**Tabla 7.** Interpretación de datos complementarios de acuerdo a guía CLSI C28-A2 para hormona Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre obtenidos para hombres (n=120)

<b>Hormona</b>	<b>Cantidad de individuos fuera de intervalos de referencia<sup>a(n)</sup></b>	<b>Porcentaje<sup>b(%)</sup></b>
T3 total	1	0.83
T4 total	2	1.66
T3 libre	3	2.5
T4 libre	4	3.33

<sup>a(n)</sup>: cantidad de individuos; <sup>b(%)</sup>: Porcentaje.

En la tabla 7 se observa que al realiza el análisis para las hormonas analizadas para la población de hombres para las hormonas triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre, presentaron un porcentaje menor del 10%, n=120, para la verificación del valor de referencia.

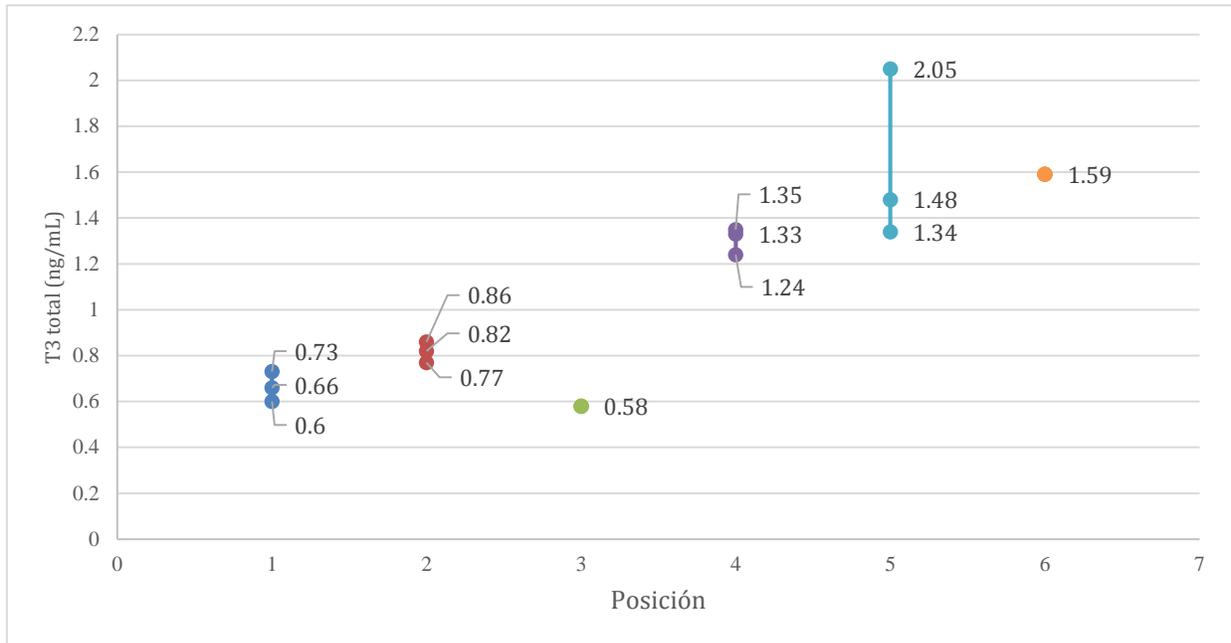
**Tabla 8.** Interpretación de datos complementarios de acuerdo a guía CLSI C28-A2 para hormona Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre obtenidos para mujeres (n=120)

<b>Hormona</b>	<b>Cantidad de individuos fuera de intervalos de referencia<sup>a(n)</sup></b>	<b>Porcentaje<sup>b(%)</sup></b>
T3 total	2	1.66
T4 total	4	3.33
T3 libre	4	3.33
T4 libre	2	1.66

<sup>a(n)</sup>: cantidad de individuos; <sup>b(%)</sup>: Porcentaje.

En la tabla 9 se observa que al realiza el análisis para las hormonas analizadas para la población de mujeres para las hormonas triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre, presentaron un porcentaje menor del 10%, de n=120 para la verificación del valor de referencia.

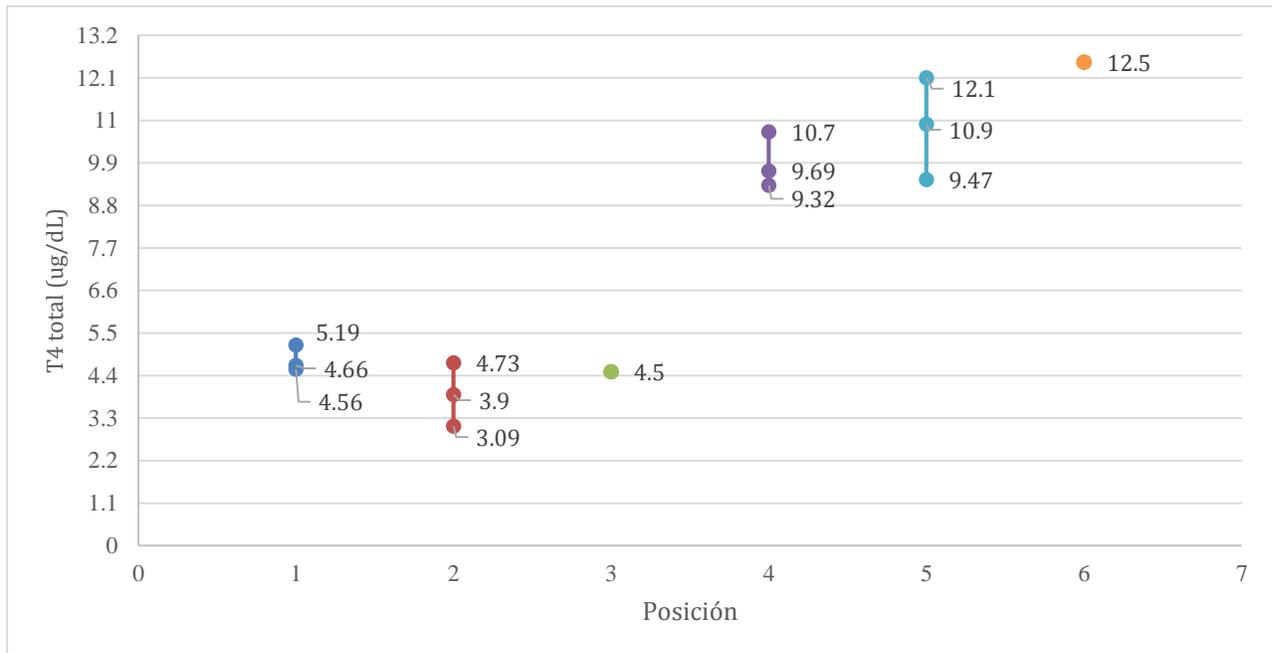
Figura 1. Comparación de valores de referencia de T3 total en hombres, mujeres y los valores de referencia del fabricante



Posición 1 y 4 intervalo de referencia de T3 total para hombres; posición 2 y 5 intervalos de referencia de T3 total para mujeres; posiciones 3 y 5 valores de referencia inferior y superior respectivamente del fabricante.

En la figura 1 se puede observar la comparación de valores de referencia para la hormona T3 total obtenidos en el estudio para hombres (1,4) y mujeres (2,5); el valor de referencia del fabricante (3, 6), el cual se utiliza en el LABOCLIP; se observa que el intervalo para el valor de referencia inferior en ambos grupos (hombres y mujeres) no contiene el valor de referencia proporcionado por el fabricante. En el caso del valor de referencia del fabricante superior, no está contenido en el intervalo de referencia del grupo de hombres, pero si este contenido en el intervalo de referencia del grupo de mujeres al ser este un intervalo más amplio.

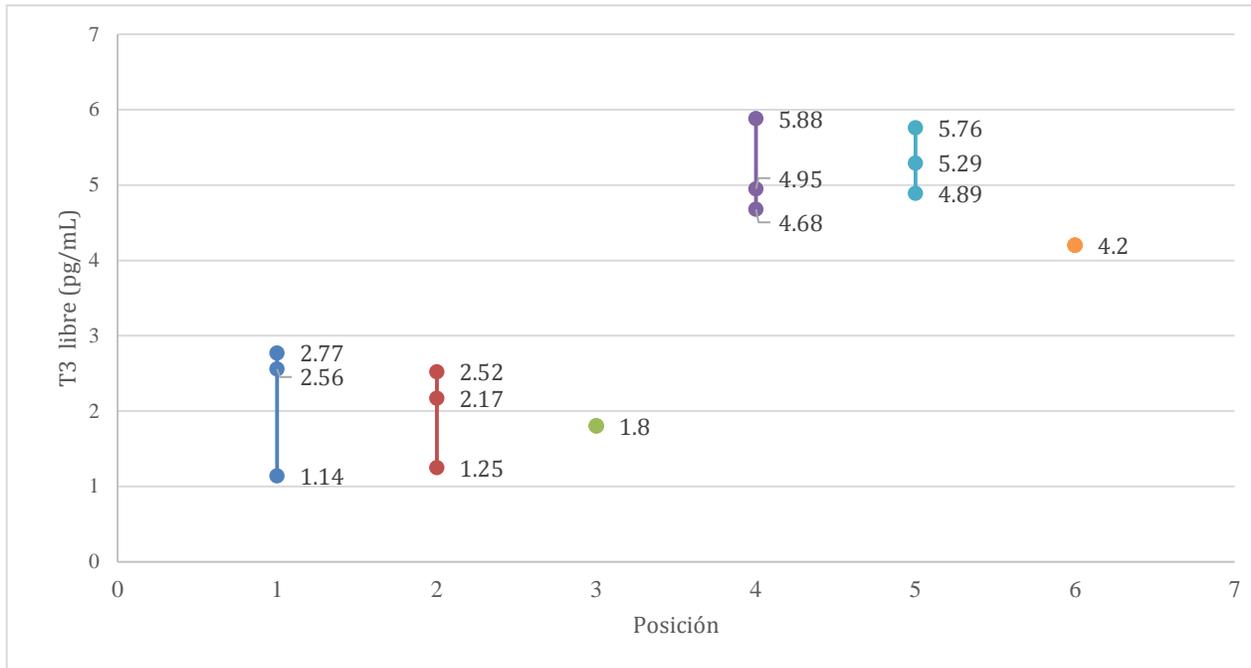
Figura 2. Comparación de valores de referencia de T4 total en hombres, mujeres y fabricante



Posición 1 y 4 intervalo de referencia de T4 total para hombres; posición 2 y 5 intervalos de referencia de T4 total para mujeres; posiciones 3 y 5 valores de referencia inferior y superior respectivamente del fabricante.

La figura 2 muestra la comparación de los valores de referencia de T4 total en hombres, mujeres y el proporcionado por el fabricante, observando que para ambos intervalos (hombres y mujeres) (1 y 2) contienen el valor inferior proporcionado por el fabricante (3). Por lo contrario, el valor de referencia superior proporcionado por el fabricante (6) no está contenido en los intervalos de referencia encontrados tanto para hombres como para mujeres (4 y 5)

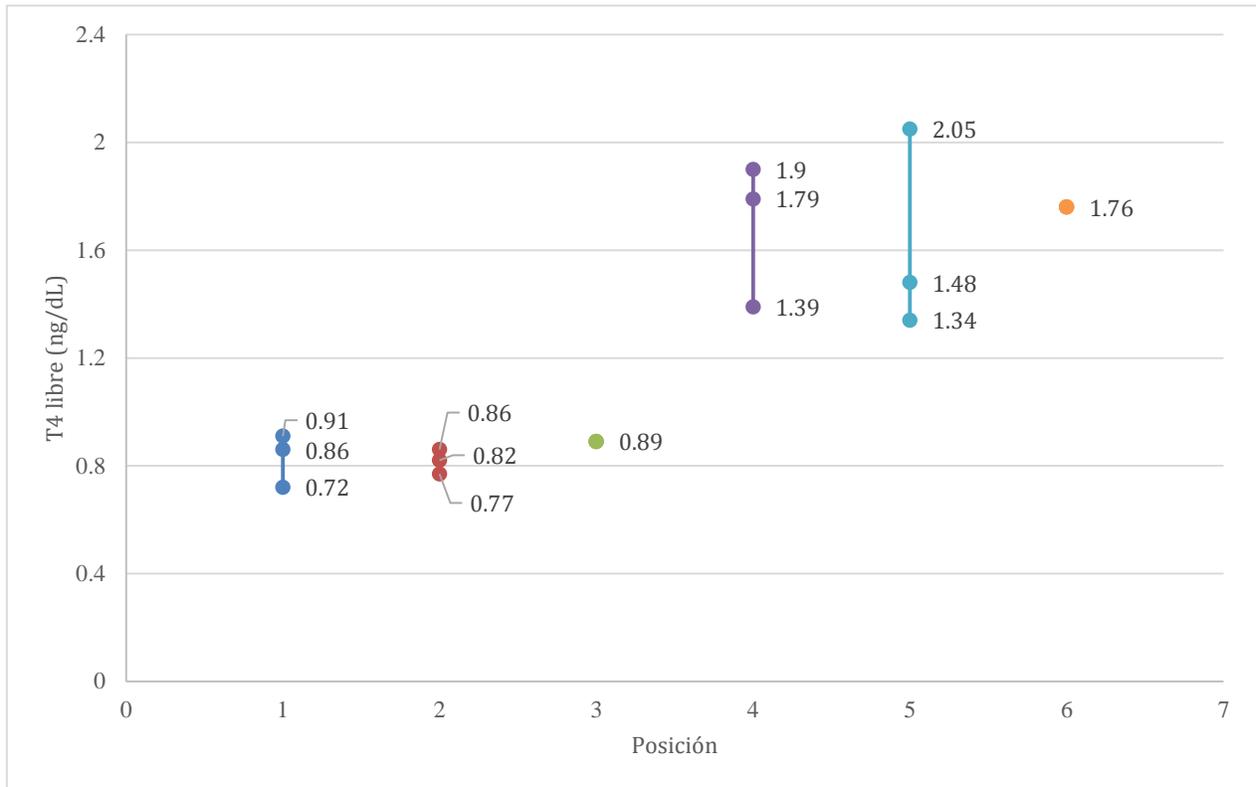
Figura 3. Comparación de valores de referencia de T3 libre en hombres, mujeres y fabricante



Posición 1 y 4 intervalo de referencia de T3 libre para hombres; posición 2 y 5 intervalos de referencia de T3 libre para mujeres; posiciones 3 y 5 valores de referencia inferior y superior respectivamente del fabricante.

La figura 3 muestra que tanto el intervalo de hombres como el de mujeres (1 y 2) para el valor de referencia inferior sí contienen el valor de referencia establecido por el fabricante, a diferencia de los intervalos de referencias superior para ambos grupos (4 y 5), no contienen el valor de referencia establecido por el fabricante.

Figura 4. Comparación de valores de referencia de T4 libre en hombres, mujeres y fabricante.



Posición 1 y 4 intervalo de referencia de T4 libre para hombres; posición 2 y 5 intervalos de referencia de T4 libre para mujeres; posiciones 3 y 5 valores de referencia inferior y superior respectivamente del fabricante.

La figura 4 muestra que el intervalo de valores para el rango de referencia inferior para el grupo de mujeres (2) no contiene el valor de referencia establecido por el fabricante (3). Sin embargo, los intervalos de valores para el rango de referencia superior en hombres como mujeres (4 y 5) respectivamente si contiene el valor de referencia proporcionado por el fabricante (6).

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el estudio realizado se determinaron los valores de referencia para hombres y mujeres sanos entre las edades de 18 a 65 años, que asistieron a realizarse exámenes por control o chequeo al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- para las pruebas de hormonas tiroideas triyodotironina (T3), tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre su importancia radica en que estos analitos proporcionan información sobre el estado funcional del eje tiroideo (Abella, 2005).

En el proceso de obtención de valores de referencia un punto crítico fue la selección de los individuos. En este procedimiento se tomaron en cuenta variables que podrían afectar la concentración de los analitos como género, edad, ambiente, estilo de vida, influencia demográfica y esto se realizó a través de un cuestionario. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para considerar únicamente a individuos sanos tal como lo especifica la norma NCCLS C28-A2. El período de tiempo para realizar el muestreo se extendió ya que la incidencia de pacientes con alguna patología que asisten al Laboratorio Clínico Popular es alta. La estrategia utilizada por lo tanto fue reclutar pacientes que solicitaron tarjeta de salud o chequeo general. Se excluyeron a pacientes que presentaron presión alta, enfermedades crónicas, exposición a sustancias tóxicas, antecedentes de cáncer o algún padecimiento de enfermedad tiroidea, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ingesta excesiva de alcohol y tabaco. Esto se evaluó al momento de finalizar el cuestionario previo a la extracción de la muestra. Si el paciente cumplía con algún criterio de exclusión, no se tomó en cuenta y se reclutó otro que sí cumpliera. La mayoría de la población reclutada está conformada por personas jóvenes, esto debido a que los pacientes de edad avanzada presentaron algún criterio de exclusión por lo que no pudieron formar parte de nuestro estudio. La participación en el estudio fue de manera voluntaria de todos los pacientes, para la cual firmaron un consentimiento informado.

Varios estudios para determinar valores de referencia para hormonas tiroideas han tomado los mismos criterios para la selección de su población de estudio; Builes-Barrera et al, en Colombia, consideraron excluir a mujeres embarazadas, casos de hipotiroidismo primario y anticuerpos anti-TPO positivos (Builes-Barrera et al, 2015). El estudio realizado por Pantoja en Cuba, se incluyeron individuos adultos entre 20 y 50 años, con antecedentes patológicos negativos y examen tiroideo negativo, (Pantoja et al, 2013). A diferencia del estudio realizado por Carrillo et al, en España en

donde la población para el estudio fueron pacientes ambulatorios de 11 centros de salud distintos de cualquier edad, pero se excluyeron a pacientes con un historial clínico de enfermedad tiroidea o pacientes que hubieran requerido tratamientos con yodo u otros fármacos que pudieran alterar la función tiroidea (Carrillo et al, 2016). Por último, un estudio realizado en Venezuela por Fonseca et al, excluyeron a pacientes con antecedentes personales y familiares de enfermedad tiroidea, Diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial (HTA), enfermedades autoinmunes, consumo de medicamentos antitiroideos y anticuerpos anti-tiroglobulina positivos (Fonseca et al, 2012). Así mismo un grupo de investigadores evaluaron factores de riesgo de las enfermedades tiroideas como: el consumo en exceso de sustancias tóxicas como tabaco, alcohol, estrés físico y emocional, dieta, obesidad, exposición a radiaciones, tratamiento con yodo radiactivo, antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, antecedentes de enfermedades autoinmunes (Ramos, Boffill y Rodríguez, 2016).

Para realizar el estudio y establecer valores de referencia de las pruebas en mención, se utilizaron pruebas debidamente calibradas y con un programa de control de calidad externo RIQAS- External Quality Assessment-. El Laboratorio Clínico Popular cuenta con un programa de control de calidad interno. El primer paso que se hizo fue realizar la calibración de acuerdo con la especificación de cada kit utilizado en el equipo IMMULITE 2000, para lo cual se corrieron dos calibradores (bajo y alto) para cada prueba, estos dos valores deben coincidir con algún punto o estar dentro del rango de la curva de calibración madre proporcionada por el fabricante, para obtener el ajuste. El control interno se realizó inmediatamente después de realizar y obtener el ajuste, este control de calidad consiste en la corrida de controles BIORAD nivel 1, 2 y 3 y así asegurar la fiabilidad de los resultados obtenidos, este control de calidad se realizó cada 60 muestras corridas, en total se corrieron 6 veces los controles obteniendo valores bajo control y según las reglas de Westgard para los gráficos de Levey Jennings (anexos 14- 25, 26).

Se evaluaron los valores de referencia obtenidos en pacientes del LABOCLIP, para cada hormona tiroidea en hombres y mujeres por medio del análisis de histograma y boxplot para determinar si el conjunto de datos para cada analito, presentaban valores atípicos (outliers), o valores que se alejaban de la media o fuera del intervalo de confianza del 95%. Todos los analitos analizados presentaron como mínimo un valor atípico, sin embargo, no se excluyeron estos outliers para el cálculo de los valores de referencia debido a que los valores fuera del intervalo de confianza

no afectan el análisis ni los valores obtenidos, debido a que dichos valores de referencia se calcularon mediante el uso de percentil 2.5% para el valor de referencia inferior y 97.5% para el valor de referencia superior, tal como lo indica la norma del CLSI C28-A2.

El análisis de los datos para la obtención de valores de referencia de este estudio se realizó mediante el método paramétrico, debido a que el conjunto de datos analizados tuvo un comportamiento normal según la ley de Laplace-Gauss, tal como lo establece la norma NCCLS C28-A2. El método paramétrico consiste en ordenar el número  $n$  de valores del conjunto de datos en orden descendentes, luego se determinan los valores que corresponden a los límites de referencia inferior (percentil 2.5%) y superior (percentil 97.5%) (CLSI, 2000). Los valores de referencia obtenidos para los analitos en mujeres y hombres se observan en la tabla 2 y tabla 3 respectivamente. Una investigación realizada en una población mexicana para el perfil de química sanguínea utilizó el método no paramétrico de Tukey debido a que los valores obtenidos no mostraron una distribución normal (Fuentes & et al, 2013). De la misma manera un estudio realizado por Pantoja y Quintana utilizaron el método no paramétrico para la determinación de valores de referencia para las hormonas T3 y T4 séricas (Pantoja, Pantoja y Quintana, 2013). Los valores de referencia pueden variar ligeramente entre laboratorios de un mismo lugar o entre regiones o países a nivel mundial.

En este estudio se realizó la comparación de los valores de referencia de hombres y mujeres con los valores de referencia del fabricante, como se observa en la tabla 4, así mismo mediante un gráfico de dispersión para cada hormona tiroidea. En la figura 1 se observa que para la medición de T3 total, ninguno de los intervalos de referencia para hombres y mujeres contiene el valor proporcionado por el fabricante, ambos intervalos se desplazan hacia arriba del valor del fabricante y solo el intervalo de referencia de mujeres contiene el valor de referencia superior proporcionado por el fabricante. Para la hormona T3 total sí existe diferencia significativa entre los valores establecidos en el estudio con los proporcionados por el fabricante.

Para la hormona T4 total, como se muestra en la figura 2, ambos intervalos de referencia para el rango inferior contienen el valor proporcionado por el fabricante, a diferencia de los intervalos para el rango superior que no contiene el valor proporcionado por el fabricante, por lo

tanto, sí existe diferencia significativa entre los valores obtenidos en este estudio y los proporcionados por el fabricante para la hormona T4 total.

Para la T3 libre, en la figura 3 se muestran los intervalos de referencia para el valor inferior para ambos grupos los cuales contiene el valor proporcionado por el fabricante, a diferencia de los intervalos de referencia superior, ambos grupos no contiene el valor de referencia el fabricante y se desplazan hacia arriba del valor por aproximadamente una unidad, por lo que sí existe una diferencia significativa entre los valores obtenidos y los proporcionados por el fabricante.

Para la T4 libre, se observa en la figura 4, que solamente el valor de referencia en mujeres para el valor inferior no contiene el valor proporcionado por el fabricante. Para el intervalo superior, ambos grupos contiene el valor de referencia, por lo que se determinó que sí existe diferencia entre los valores obtenidos en el estudio y los reportados por el fabricante. En caso de mujeres para la hormona T4 libre un factor clave a elevar o aumentar el valor de referencia es el consumo de píldoras anticonceptivas, ya que el estrógeno aumenta el nivel de proteínas de unión (Dot y Guerra, 2014).

Los valores de referencia de los analitos evaluados presentaron diferencia significativa con respecto a los valores de referencia proporcionados por el fabricante, por lo que estas diferencias se pueden deber a factores genéticos y biológicos de las poblaciones estudiadas, otros factores pudieron ser la edad, raza y el estado nutricional. El consumo de fármacos de los pacientes días previos a la toma de muestra, también pudo ser un factor para que los valores obtenidos estuvieran aumentados, no obstante, puede que algunos de nuestros pacientes en el estudio, no hayan indicado el consumo de algún tipo de medicamento tomado recientemente, porque en la encuesta no se especifica el tipo de medicamento, o solo se haya sido tomado por dolor muscular, de cabeza, alergias y no de manera diaria. El consumo de antiinflamatorios no esteroideos afecta los valores de T4 total al desplazar la T4 de sus proteínas de unión. Interferencias metodológicas también pudieron ser factores claves en el análisis, como la presencia de autoanticuerpos anti T4 y anti T3, anticuerpos heterófilicos afectan la medición de T3 libre y T4 libre (Dot y Guerra, 2014).

Un estudio realizado para determinar valores de referencia para las hormonas T3 y T4 séricos, concluyeron que los intervalos de referencia obtenidos en su estudio para T3 fueron de 1.4-3.9nmol/L y para T4 de 55-178nmol/L, siendo rangos más amplios que los propuestos por el

fabricante principalmente para la hormona T4 total (Pantoja, Pantoja, Quintana, 2013). Otro estudio realizado en Venezuela de las hormonas tiroideas y TSH en individuos adultos de Maracaibo Venezuela, reportaron que los valores obtenidos para T3 libre y T4 libre en su investigación difieren a los reportados en otros países y con respecto al fabricante y la importancia de trabajar con valores propios de cada población con la finalidad de diagnosticar de forma adecuada las patologías (Fonseca, et al., 2012). El estudio realizado en Colombia por Builes-Barrera et al, determinaron que no existe diferencia significativa para el valor de T4 libre en la población de estudio (Builes-Barrera et al, 2015).

Con respecto a determinar si se debe proponer un intervalo de referencia diferente entre las dos poblaciones (hombres y mujeres) la norma NCCLS C28-A2, establecida por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), sugiere el análisis de media y desviación estándar para cada analito estudiado, para una población en la que sus valores obtenidos se distribuyen de manera normal. En el análisis de cada grupo mediante la prueba de z, determina si existe diferencia entre los valores obtenidos para cada grupo por cada hormona. El valor “z” debe ser menor de 3 para no diferenciar los valores entre hombres y mujeres. Si el valor “z” es mayor de 3 entonces se debe proponer diferente rango de referencia para hombres y mujeres. Esta fórmula se indica en el anexo 8 (CLSI, 2000). Para este estudio se realizó el cálculo de la media y desviación estándar como se observa en la tabla 6 para el grupo de hombres y mujeres y se muestra el valor de “z” para cada hormona. Todos estos valores indican que no hay diferencia significativa entre los valores obtenidos entre los dos grupos, ya que ningún analito supera el valor de “z = 3” para grupos de 120 individuos según la norma utilizada de referencia. A diferencia de un estudio realizado en España encontrando que si existe diferencia significativa en las concentraciones de T4 libre entre hombres y mujeres (Olmedo et al, 2017).

Para la verificación de los valores de referencia obtenidos se interpretaron según los criterios de la norma C28-A2, explicados en anexo 27. En hombres para la hormona T3 total, solo un valor fuera del intervalo de referencia a verificar, como se observa en la figura 5 (anexo 28). Para la hormona T4 total, dos valores se presentaron fuera del intervalo de referencia a verificar, como se observa en la figura 6 (anexo 29). Para la hormona T3 libre, tres valores se presentaron fuera del intervalo de referencia a verificar, como se observa en la figura 7 (anexo 30). Para la hormona T4 libre, cuatro valores se presentaron fuera del intervalo de referencia a verificar, como

se observa en la figura 8 (anexo 31). Por consiguiente, los valores de referencia propuestos para las hormonas tiroideas en hombres fueron verificados para el uso en LABOCLIP, ya que ninguno excede a más del 10% de outliers.

Para la verificación de los valores obtenidos en mujeres para la hormona T3 total, dos valores se presentaron fuera del intervalo de referencia a verificar, como se observa en la figura 9 (anexo 32). Para la hormona T4 total, cinco valores se presentaron fuera del intervalo de referencia a verificar, como se observa en la figura 10 (anexo 33). Para la hormona T3 libre cuatro valores se presentaron fuera del intervalo de referencia a verificar como se observa en la figura 11 (anexo 34). Para la hormona T4 libre, dos valores se presentaron fuera del intervalo de referencia a verificar, como se observa en la figura 12 (anexo 35). Esto quiere decir que, los valores de referencia propuestos para las hormonas tiroideas en mujeres fueron verificados para el uso correcto en el LABOCLIP, ya que ninguno excede a más del 10% de outliers.

La norma C28-A2, del CLSI, para el control de calidad propone la verificación de los valores de referencia, si estos valores no se verifican o no presentan aceptación en la verificación, se debe pasar a establecer nuevos valores de referencia, si y solo si 6 u 8 individuos están fuera del intervalo de referencia propuestos, lo cual representa del 15% al 20%, por lo que se tendría que ensayar 120 individuos “sanos” nuevamente. Por último, si los individuos fueran más de 10, que serían el 25%, fuera del intervalo de referencia, se tiene que establecer nuevos intervalos de referencia (CLSI, 2000). En este estudio para establecer nuevos valores de referencia, se tomó en cuenta la realización de verificación de los datos obtenidos. En un estudio realizado en Venezuela, en el cual se hizo la verificación y transferencia de intervalos de referencia del perfil tiroideo en individuos masculinos, concluye que los porcentajes de inclusión obtenidos fueron verificados, aceptados para la transferibilidad de los intervalos de referencia comerciales para la población en estudio (Marrero et al, 2017).

Por esta razón, es importante que, en una institución con el Laboratorio Clínico Popular, se utilicen los valores de referencia determinados en este estudio y no los proporcionados por el fabricante. Los valores obtenidos en el estudio son más específicos y reales de la población guatemalteca, por lo que, ayudarán a reflejar la situación actual de la población por edad, sexo,

estado nutricional y demográfico, en los resultados. De esta manera se contribuirá a la mejora del diagnóstico precoz de enfermedades tiroideas en nuestra población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 2 mil millones de personas tienen deficiencia de yodo, según los datos de excreción urinaria (Jameson, et al. 2018). Debido a que la incidencia de hipotiroidismo en áreas con deficiencia de yodo es alta, mientras que en áreas con suficiente yodo es más común el cáncer tiroideo (Ramos, Boffill y Rodríguez, 2016).

Estudios previos en Guatemala realizados por la Universidad del Valle de Guatemala, Ministerio de Educación, UNICEF e INCAP, para la correlación del estado de micronutrientes (yodo y vitamina A) y el rendimiento escolar en niños de 450 escuelas rurales de Guatemala, indicaron que solo 37% de las muestras de sal de mesa examinadas presentaron niveles de yodo por debajo de 15 mg/Kg (cuando la norma es de 20-60 mg/Kg) lo que indicó que no estaba debidamente fortificado (Mazariegos, et al., 2016). En un estudio realizado en INCAP, determinó por medio de la mediana de yodo urinario en mujeres en edad fértil era de 95 ug/L, indicando una ingesta de yodo insuficiente para los requerimientos nutricionales estando por debajo de 100 ug/L de yodo, concluyendo que existe una deficiencia de yodo en la población femenina (INCAP, 2012).

El último estudio realizado en el 2013, por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Salud y Nutrición (SIVESNU), reportaron que las medias de yoduria de mujeres embarazadas y no embarazadas fueron de 100 ug/L y de 116 ug/L respectivamente, lo que indicó una deficiencia marginal de yodo (INCAP, 2015).

Es importante observar, que los estudios anteriormente mencionados, indican un riesgo de deficiencia o deficiencia leve de yodo en la población guatemalteca, lo cual amerita atención. No obstante, INCAP, indica que la meta de erradicar la deficiencia de yodo es posible y sostenible, a nivel nacional en conjunto con OPS, UNICEF, ICCIDD, Parlamento Centroamericano y Asociaciones Nacionales de Salineros de Centroamérica, Panamá y Belice por medio de tres plataformas: creación de un entorno favorable, monitoreo y evaluación de ingesta y uso de la sal como vehículo para fortificación por yodo (INCAP, 2015).

Por lo que es de importancia realizar un diagnóstico precoz de enfermedades tiroideas que pueden ser causadas por deficiencia de estos micronutrientes (yodo) en la población guatemalteca.

Debido a que Guatemala es un país que ha mostrado históricamente deficiencia de micronutrientes entre ellos el yodo, el cual cumple una función esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas (Mazariegos, et al., 2016).

## X. CONCLUSIONES

1. Los rangos de referencia obtenidos para T3 total en mujeres fueron de 0.59 – 1.43 ng/mL y en hombres de 0.66 – 1.33 ng/mL; para T4 total en mujeres fueron de 3.90 – 10.90 ug/dL y 4.66 – 9.69 ug/dL en hombres; para T3 libre en mujeres fueron de 2.17 – 5.29 pg/dL y 2.56 – 4.94 pg/dL en hombres; para T4 libre en mujeres fueron 0.82 – 1.48 ng/dL y 0.86 – 1.79 ng/dL en hombres.
2. Los valores de referencia de las hormonas triyodotironina (T3), tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre sí presentan diferencia significativa entre los valores obtenidos y los proporcionados por el fabricante.
3. No existe diferencia significativa entre los valores de referencia de las hormonas triyodotironina (T3), tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre entre los grupos de hombres y mujeres.
4. Los analitos Triyodotironina (T3 total), Tiroxina (T4 total), T3 libre y T4 libre para hombres y mujeres fueron verificados para el Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- de acuerdo con los criterios establecidos en la norma NCCLS C28-A2 del 10% de individuos fuera del rango de referencia.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda realizar otro estudio con las 240 muestras obtenidas para la determinar los valores para anticuerpos anti-tiroideos y así determinar el estado de salud tiroidea más real de los pacientes incluidos en el estudio
2. Se recomienda realizar un estudio para determinar los valores de hormonas tiroideas en población infantil.
3. Se recomienda realizar un estudio para determinar los valores de hormonas tiroideas en población de mujeres en estado de gestación.
4. Los datos obtenidos en esta investigación se socializarán por medio de una conferencia a la Asociación de Químico Biólogos y Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y a todos laboratorios del país y profesionales de la salud y brindarle a la población guatemalteca resultados más semejantes a su estilo de vida y situación demográfica.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abella, R.C. (2005). El laboratorio en la exploración tiroidea. *Revista JANO*. (579)1, pp. 7-13
- American Thyroid Association (ATA). (2014). Hipertiroidismo. Recuperado de [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)
- Amorós, A. y Turcios, S. (2012). Hipertiroidismo. *Revista Cubana de Endocrinología*. (23)3, 213-220.
- Arce, V., Catalina, P. y Mallo, F. (2006). Capítulo 20. Fisiología de la Tiroides. *Endocrinología*. (pp. 154-158). Santiago, Chile: Universidad de Santiago Compostela.
- Avendaño, M. (2012). Hipotiroidismo. Colombia. Editorial Maldonado. S.A.
- Barahona, M.E., Morales, N. y Valdés de García, A.M. (1989). *Determinación de valores de referencia para la glucosa, ácido úrico y nitrógeno de urea en población urbana y rural en el Municipio de Guatemala*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Brandan, N., Llanos, I., Horak, F., Tannuri, H., Rodríguez, A. (2014). Hormonas tiroideas. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Builes-Barrera, C. et al. (2015). Valores de pruebas tiroideas (TSH y T4 libre) en una población adulta de la ciudad de Medellín, Colombia. *Revista Colombiana de Endocrinología Diabetes & Metabolismo*. (2)4, 20-24.
- Córdova, M. y Gutiérrez, G. (2006). *Determinación de valores de referencia para la hormona paratiroidea intacta por electroquimioluminiscencia en una población adulta sana comprendida entre los 20 y 40 años en el área metropolitana de la ciudad de Guatemala*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Dávila, M. y Montenegro, K. (2017). *Verificación de intervalos de referencia en parámetros hematológicos en población adulta mestiza, en un laboratorio privado de la ciudad de Quito*. Tesis de Licenciatura en Bioquímica Clínica. Ecuador.

- De León, E. I. y Valdés de García, A.M. (1999). *Valores de referencia de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL en población comprendida en las edades de 20 a 40 años de la clase media de la ciudad capital de Guatemala*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Dot.M y Guerra,R. (2014). Causas de resultados discordantes entre TSH y hormonas tiroideas. *Educación continuada en el Laboratorio Clínico*. (17)1, 23-31.
- Duque, I. (2015). Hipotiroidismo. Instituto de Diabetes y Endocrinología. Bogotá, Colombia.
- Experiencias Docentes con la Comunidad, (EDC), (2018). Universidad de San Carlos de Guatemala. *Laboratorio Clínico Popular*. Guatemala. Recuperado de [http://c3.usac.edu.gt/edc.usac.edu.gt/public\\_html/?page\\_id=250](http://c3.usac.edu.gt/edc.usac.edu.gt/public_html/?page_id=250)
- Figuroa, E. y Castillo, F. (1995). *Determinación del valor de referencia para calcio en orina de 24 horas en niños de ambos sexos comprendidos entre las edades de 0 a 5 años, de la ciudad capital de Guatemala*. (Tesis de Licenciatura). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Fuentes, G., Piedra, P., Hernández, R., Cervantes-Villagrana, D., Presno-Bernal, J. y Alcántara, L. (2013). Determinación de intervalos de referencia para química clínica en población mexicana. *Revista Latinoamericana Patología Clínica*, (60)1.
- Fonseca, C. (2012). Valores de referencia de las hormonas tiroideas y TSH en individuos adultos de Maracaibo Venezuela. *Revista latinoamericana de hipertensión*. (7)4, pp. 88-94.
- Galicia, O. y Nave, O. (2005). *Establecimiento de valores de referencia del método Test-1 analyzer® para determinar la velocidad de sedimentación en una población universitaria*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Gómez, G., Betanzos, R., Sánchez, V., Segovia A., Mendoza, C. y Arellano, S. (2010). Hipotiroidismo. *Medicina Interna de México*. (25)6, pp. 462-271.
- Guyton, A. y Hall, J. (2011). *Tratado de fisiología médica* (12ed). España: Elsevier.

- Hernández, L. y Tabarini, I. (1997). *Establecimiento de valores de referencia de proteínas en orina de 12 horas en niños sanos, de ambos sexos, comprendidos entre las edades de 3 a 12 años, en la cabecera del departamento de Suchitepéquez, Mazatenango*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Hernández, M. Redondo, M y Marrero, M. (2015). *Fisiología de las glándulas tiroides y paratiroides*. Barcelona. Hospital de Viladecans.
- Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI). (2000). Approved Guideline. C 28-A2. How to define and determine reference intervals in the clinical Laboratory. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).
- INCAP. (2012). *Sistema de Vigilancia de la malnutrición en Guatemala (SIVIM)*. Informe completo. Guatemala.
- INCAP. (2015). *Informe del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Salud y Nutrición - SIVESNU- Informe final*. Guatemala.
- Instituto Nacional de Estadística Guatemala (INE). 2018. *Población de Guatemala. Datos demográficos*. Recuperado de <https://www.ine.gob.gt>
- Jaramillo, M. (2011). *Valores referenciales de hemoglobina corpuscular media en la población adulta masculina de 20 a 50 años de la Universidad Nacional de Loja*. (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional de Loja, Ecuador.
- Jameson, J. et al. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20ed*. New York: McGraw-Hill. Recuperado el 1 de agosto del 2019 de <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=179924504&bookid=2129&guestAccessKey=73ca7c30-9eec-4dd8-9eb4-9ecb42458125#1155954441>
- Lazo, C. y López, A. (2015). *Verificación de intervalos de referencia de analitos más frecuentes en el área de Química Clínica en el laboratorio del Centro Médico Naval*. (Tesis de Licenciatura). Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

- Lortet, J., Franceschi, S., Dal, L., & Vaccarella, S. (2018). Thyroid cancer “epidemic” also occurs in low-and middle-income countries. Recuperado de <https://doi.org/10.1002/ijc.31884>
- Lind, A., Marchal, J., Wathen G. (2012). *Estadística aplicada a los negocios*. España: McGraw Hill.
- Marrero, J., Lárez, C., Avilés, Y., Segovia, J., Chirinos, A., Rivero, R. & Acosta-García, E. (2017). Verificación y transferencia de intervalos de referencia del perfil tiroideo y PSA total en individuos masculinos de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*. 2(64), 94-99.
- Martínez, J. y Matta, V. (1995). *Valores de referencia de alfa fetoproteína en mujeres embarazadas que asisten al Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (I.G.S.S)*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Mazariegos, M., Martínez, C., Mazariegos, D., Mendez, H., Roman, A., Palmieri, M. y Tomás. (2016). Análisis de la situación y tendencias de los micronutrientes clave en Guatemala, con un llamado a la acción desde las políticas públicas. s. Washington, D.C.: FHI 360/FANTA.
- Michaels, J. y Sircar, S. (2012). *Fisiología Humana*. España: Editorial Manual Moderno.
- Nájera. y Valdés de García, A.M. (2003). *Determinaciones de intervalos de referencia para glucosa, nitrógeno de urea y creatinina, en una población de escolares comprendidos entre 7 a 12 años de edad del Área Metropolitana de la Ciudad de Guatemala*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Olmedo, P., Fernández, P., Fuentes, E., Fernández, T., Gutiérrez, A. Sánchez-Malo, C., Campos. & Ramírez, J. (2017). Definición de los valores de los rangos de referencia de T4 libre, TSH y tiroglobulina en sujetos del Distrito Sanitario de Jaden. *Revista Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 8(64), 417-423.

- Ordoñez, K. y Valle, V. (2009). *Valores de Referencia de hematocrito y hemoglobina en escolares del sexo masculino de la Ciudad de Loja*. (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional de Loja, Ecuador.
- Pantoja, C, Pantoja, C y Quintana D. (2013). Intervalos de referencia para concentraciones séricas de T3 y T4. *Revista Finlay*. (4)3, 230-234.
- Piera, M. (2003). Hipo e hipertiroidismo Clínica y tratamiento farmacológico. *Farmacia profesional*. (17)3,37-38.
- Ramos, J., Boffill, A. y Rodríguez, L. (2016). Factores de Riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. (5)20, pp. 628-638.
- Rodas, A.E y Valdés de García, A.M.(2002).*Determinación de niveles séricos de referencia de creatinina y nitrógeno de urea , en una población pediátrica de 0 a 6 años de edad que asisten al Hospital Infantil Juan Pablo II de la Ciudad de Guatemala*.(Tesis de Licenciatura)Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Sieckavizza, M. y Valdés de García, A.M. (1997). *Determinación de valores biológicos de referencia de glucosa, creatinina y nitrógeno de urea en población de obreros, entre 20 y 30 años de edad, del área metropolitana de la Ciudad de Guatemala*. (Tesis de Licenciatura) Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Siemens. (2017). Inserto T3, T3 libre, T4 y T4 libre. Documento. 7K63, 63, 64.
- Surks, M. (2018). Drugs Interactions with Thyroid hormones. UptoDate. Recuperado de <https://www.uptodate.com/content-available>.
- Toda, L. (2017). Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDERM). *Actualización en patología tiroidea*. Curso de actualización llevado a cabo en Madrid, España.

Yofre, P., Fuentealba S., Torrent, M., Finocchietto, P., Robelli, M., Borquez, F., Loscar, S. y Allssia, E. (2012). Intervalos de referencia de determinaciones bioquímicas en el laboratorio central del Hospital de Trelew. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, (46)1, 15-22.

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1.

##### *Fármacos que alteran la función tiroidea*

<b>Fármacos</b>	<b>TSH</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
<b>Glucocorticoides</b>	Inhiben secreción	Reduce niveles séricos	Reduce niveles séricos
<b>Andrógenos</b>		Reduce niveles séricos	Reduce niveles séricos
<b>Medicamentos para hipercolesterolemia</b>	Disminuye Absorción	Disminuye absorción	Disminuye absorción
<b>Antiácidos</b>	Interfieren Absorción	Interfieren absorción	Interfieren absorción
<b>Antibióticos (Rifampicina)</b>		Aumenta metabolismo	Aumenta metabolismo
<b>Anticonvulsivos</b>	Aumenta metabolismo	Aumenta metabolismo	Aumenta metabolismo

*Nota:* Elaboración propia, basado en Surks (2018)

## Anexo 2.

### *Niveles de hormonas tiroideas en cuadros de hipotiroidismo*

<b>Condiciones</b>	<b>Normal</b>	<b>Hipotiroidismo</b>	<b>Hipotiroidismo primario</b>	<b>Hipotiroidismo Secundario</b>
<b>Hormonas</b>				
<b>TSH</b>	Normal	Bajo	Alto	Bajo
<b>T4</b>	Normal	Alto		
<b>T4 Libre</b>	Normal	Alto	Bajo	Bajo
<b>T3</b>	Normal	Normal	Normal	Normal

*Nota:* Tomado de American Thyroid Association (2014).

### Anexo 3.

#### *Niveles de hormonas tiroideas en cuadros de hipertiroidismo*

<b>Condiciones</b>	<b>Normal</b>	<b>Hipertiroidismo</b>
<b>Hormonas</b>		
<b>TSH</b>	Normal	Bajo
<b>T4 Libre</b>	Normal	Alto
<b>T4</b>	Normal	Alto / Normal
<b>T3</b>	Normal	Normal

*Nota:* Elaboración propia, basado en Toda (2017) y American Thyroid Association (2014).

#### **Anexo 4.**

##### *Criterios de exclusión*

---

Menores de 18 años	Personas con desnutrición	Expuestos radiación
Mayores de 65 años	Personas con cáncer	enfermedades autoinmunes
Mujeres con tratamientos de anticonceptivo	Operaciones menores de 6 meses	Consumo elevado de alcohol
Enfermedades Renales	Uso de drogas	Enfermedades crónicas
Consumo elevado de tabaco	Enfermedades tiroideas	Mujeres embarazadas
Mujeres en periodo de lactancia	Personas con sobrepeso	

---

*Nota:* Elaboración propia, basado en la norma NCCLS C28-A2 (2000).

## Anexo 5.

### *Consentimiento informado*

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
Laboratorio Clínico Popular

No. de mx: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

### **Consentimiento informado para participar en el seminario “Valores de referencia para las pruebas de hormonas Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre en hombres y mujeres que asisten al laboratorio clínico popular de la Facultad de CCQQ y Farmacia”**

He recibido la información necesaria del seminario que están realizando las estudiantes e investigadoras de la carrera Química Biológica, en la cual me realizarán una encuesta, que incluye datos personales (sexo y edad) y datos relacionados con mi estilo de vida (hábitos alimenticios, alcoholismo, tabaquismo, actividad física, si toma fármacos y antecedentes familiares) y que me tomarán dos muestras de 10 mL de sangre.

Entiendo que la toma de muestra es de manera voluntaria y autorizo que se me realicen las pruebas de Creatinina y de Hormonas Tiroideas. Así mismo fui informado sobre la confidencialidad de la investigación, en la cual mi nombre no será utilizado en ningún informe cuando estos sean publicados, que dicho estudio no conlleva a ningún riesgo y que no obtendré ninguna compensación económica por participar.

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

DPI no.: \_\_\_\_\_

F. \_\_\_\_\_

Nombre y firma del seminarista que realizó la consejería

## Anexo 6.

### Cuestionario

#### Valores de referencia para las pruebas de hormonas Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), T3 libre y T4 libre en hombres y mujeres que asisten al laboratorio clínico popular de la Facultad de CCQQ y Farmacia

Nombres: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Domicilio: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

1. Se considera usted una persona sana? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Si su respuesta anterior fue SI, puede seguir contestando las siguientes preguntas.

2. ¿Realiza ejercicio regularmente? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Con que frecuencia? 1-2 veces por semana \_\_\_\_\_ 3-4 veces por semana \_\_\_\_\_

¿Qué tipo de ejercicio realiza? Gimnasio \_\_\_\_\_ Caminar \_\_\_\_\_ Correr \_\_\_\_\_

Natación \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

3. ¿Toma suplementos de vitaminas? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Qué vitaminas está tomando? Vitaminas \_\_\_\_\_ Suplementos \_\_\_\_\_

4. ¿Sigue alguna dieta especial? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

5. ¿Está tomando algún medicamento? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Qué medicamento está tomando? Antibiótico \_\_\_\_\_ Antialérgico \_\_\_\_\_ otros \_\_\_\_\_

6. ¿Se encuentra actualmente bajo tratamiento médico? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

7. ¿Ha tomado aspirina o algún otro analgésico recientemente? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Cuál o cuáles? Aspirina \_\_\_\_\_ Diclofenaco \_\_\_\_\_ Ibuprofeno \_\_\_\_\_ otros \_\_\_\_\_

¿Cuándo? 2 días \_\_\_\_\_ 5 días \_\_\_\_\_ hace 1 semana \_\_\_\_\_ más de 1 mes \_\_\_\_\_

8. ¿Ha tomado algún medicamento contra el resfrío o alergia recientemente? Sí\_\_\_ No\_\_\_  
 ¿Cuál o cuáles? Tabcin\_\_\_\_ Vitapirena\_\_\_\_ Histaprim\_\_\_\_  
 ¿Cuándo? 2 días\_\_\_\_ 5 días\_\_\_\_ hace 1 semana\_\_\_\_ más de 1 mes\_\_\_
9. ¿Ha tomado algún antiácido o medicamento para el estómago recientemente? Sí\_\_\_ No\_\_\_  
 ¿Cuál o cuáles? Peptobismol\_\_\_\_ Ranitidina\_\_\_\_ Esomeprazol\_\_\_\_  
 ¿Cuándo? 2 días\_\_\_\_ 5 días\_\_\_\_ hace 1 semana\_\_\_\_ más de 1 mes\_\_\_
10. ¿Se encuentra tomando píldoras para adelgazar? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
11. ¿Padece de presión sanguínea alta? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_ No sabe\_\_\_\_
12. ¿Se ha enfermado recientemente? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_  
 ¿Cuándo? 2 días\_\_\_\_ 5 días\_\_\_\_ hace 1 semana\_\_\_\_ más de 1 mes\_\_\_  
 ¿De qué? Gripe o alergia\_\_\_\_ estómago\_\_\_\_ infecciones\_\_\_\_
13. ¿Usted fuma? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_  
 ¿Cuántos cigarrillos por día? 1-2\_\_\_\_ 4-6\_\_\_\_ 10-20\_\_\_\_  
 ¿Desde hace cuánto? 6 meses\_\_\_\_ 1 -3años\_\_\_\_ 5 o más años\_\_\_\_
14. ¿Toma bebidas alcohólicas? Si\_\_\_\_ No\_\_\_\_  
 ¿Cuál o cuáles? Vino\_\_\_\_ Cerveza\_\_\_\_ bebidas preparadas\_\_\_\_ Tequila\_\_\_\_  
 ¿Con que frecuencia? 1-2 veces por semana\_\_\_\_ 1 vez al mes\_\_\_\_  
 más de 5 veces al mes\_\_\_\_ cada 10 días\_\_\_\_  
 ¿Desde hace cuánto tiempo? 6 meses\_\_\_\_ 1 -3años\_\_\_\_ 5 o más años\_\_\_\_
15. ¿Se encuentra expuesto a sustancias químicas peligrosas en su trabajo? Sí\_\_\_ No\_\_\_
16. Actualmente, ¿Está siendo estudiando por enfermedad gástrica o intestinal? Sí\_\_\_ No\_\_\_

17. ¿Ha estado internado? Sí\_\_\_ No\_\_\_
18. ¿Ha tenido intervenciones quirúrgicas? Sí\_\_\_ No\_\_\_
19. Presenta antecedentes familiares de cáncer? Sí\_\_\_ No\_\_\_
20. ¿Presenta antecedentes familiares de enfermedad de tiroides? Sí\_\_\_ No\_\_\_

**SOLO PARA MUJERES**

21. ¿Se realiza controles ginecológicos? Sí\_\_\_ No\_\_\_
22. ¿Está siendo estudiada por enfermedad ginecológica o mamaria? Sí\_\_\_ No\_\_\_
23. ¿Continúa menstruando?

Si su respuesta fue **SI**:

Cuál fue la fecha de su última menstruación? (primer día):\_\_\_\_\_

¿Presenta ciclos? Regulares \_\_\_ Irregulares \_\_\_

¿Cuál es la duración de los mismos? 1-3 días\_\_\_ 3 o más\_\_\_ 5 o más\_\_\_

Si su respuesta fue **NO**:

¿Se encuentra con terapia de reemplazo hormonal? Sí\_\_\_ No\_\_\_

24. ¿Está embarazada? Si su respuesta es **SÍ**: Si\_\_\_ No\_\_\_

¿Cuál es su fecha de parto probable?\_\_\_\_\_

25. ¿Se encuentra amamantando? Sí\_\_\_ No\_\_\_

26. ¿Usa métodos anticonceptivos? Sí\_\_\_ No\_\_\_

¿Cuál? DIU\_\_\_ Inyectados\_\_\_ Orales\_\_\_

## **Anexo 7.**

### *Fórmula para estadística aplicada*

$$n = p (1 - p) \left( \frac{Z}{E} \right)^2$$

En donde “n” es el tamaño o número de muestras que se deben realizar, Z es el valor normal estándar correspondiente al nivel de confianza deseado, p es la proporción de la población que se espera cubrir (siendo el valor máximo 0.5) y E es el máximo error tolerable (que es relativo al valor de Z). Para realizar dichos cálculos se tomaron en cuenta los valores de  $Z=1.645$  (nivel de confianza del 90%),  $p=0.5$  (máximo valor de desviación, dado que no se conoce la población total) y  $E=0.1$  (aceptando un error del 10% de los datos) (Lind, Marchal y Wathen, 2012).

## Anexo 8

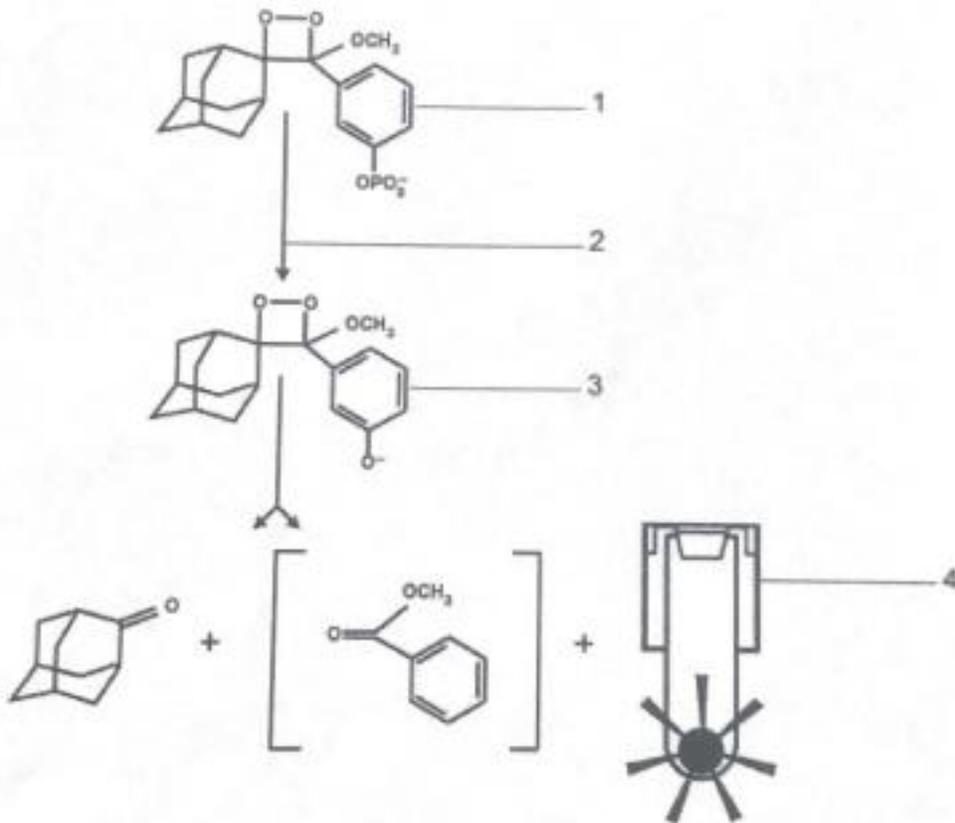
*Fórmula para prueba de desviación estándar normal y comparación entre grupos*

$$Z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\left[ \left( \frac{S_1^2}{n_1} \right) + \left( \frac{S_2^2}{n_2} \right) \right]^{1/2}}$$

Donde:  $\bar{x}_1$  y  $\bar{x}_2$  son las medias observadas de los dos subgrupos,  $S_1^2$  y  $S_2^2$  son las varianzas observadas, y  $n_1$  y  $n_2$  son el número de valores de referencia en cada subclase (CLSI, 2000).

## Anexo 9.

### Reacción química del sustrato del instrumento



1. Fosfato de dioxetano (estable)
2. Marcador de fosfatasa alcalina
3. Dioxetano (inestable)
4. Luz (hv)

(Siemens, 2017)

## Anexo 10.

### *Control de calidad BIORAD nivel 1*

<b>Pruebas</b>	<b>T3 total</b>	<b>T4 total</b>	<b>T3 libre</b>	<b>T4 libre</b>
	<b><sup>a</sup> (ng/mL)</b>	<b><sup>b</sup> (ug/dL)</b>	<b><sup>c</sup> (pg/mL)</b>	<b>(ng/dL)</b>
<b>Corridas</b>				
1	0.68	4.45	2.93	1.05
2	0.77	4.79	3.15	1.12
3	0.58	4.69	3.19	1.09
4	0.62	4.67	3.44	1.09
5	0.73	5.28	3.14	1.01
6	0.63	5.10	2.57	1.03

<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro

**Anexo 11.***Control de calidad BIORAD nivel 2*

<b>Pruebas</b>	<b>T3 total</b>	<b>T4 total</b>	<b>T3 libre</b>	<b>T4 libre</b>
	<b><sup>a</sup> (ng/mL)</b>	<b><sup>b</sup> (ug/dL)</b>	<b><sup>c</sup> (pg/mL)</b>	<b>(ng/dL)</b>
<b>Corridas</b>				
1	2.20	10.09	7.14	2.91
2	2.08	11.10	7.24	2.86
3	2.02	11.90	7.02	3.06
4	1.77	11.70	7.41	2.89
5	2.08	12.4	6.05	2.71
6	2.00	11.90	6.48	2.80

<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro

**Anexo 12.***Control de calidad BIORAD Nivel 3*

<b>Pruebas</b>	<b>T3 total</b>	<b>T4 total</b>	<b>T3 libre</b>	<b>T4 libre</b>
	<b><sup>a</sup>(ng/mL)</b>	<b><sup>b</sup>(ug/dL)</b>	<b><sup>c</sup>(pg/mL)</b>	<b>(ng/dL)</b>
<b>Corridas</b>				
1	3.83	12.40	10.6	3.75
2	3.84	12.20	11.3	3.94
3	3.51	13.60	11.10	3.85
4	3.27	13.30	10.80	3.64
5	4.02	13.80	9.98	3.60
6	3.71	13.20	10.30	3.48

<sup>a</sup>(ng/dL): nanogramos por decilitro, <sup>b</sup>(ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup>(pg/mL): picogramos por mililitro

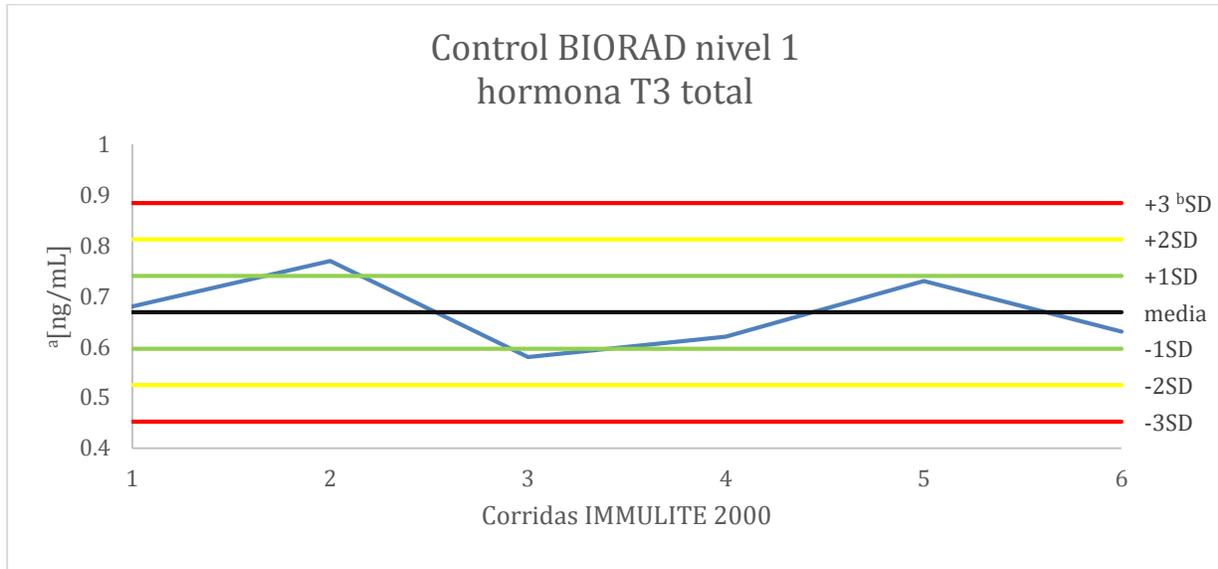
**Anexo 13.***Media y desviación controles*

Control	T3 total <sup>a</sup> (ng/mL)			T4 total <sup>b</sup> (ug/dL)			T3 libre <sup>c</sup> (pg/mL)			T4 libre(ng/dL)		
	Media	<sup>d</sup> SD	CV %	Media	SD	<sup>e</sup> CV %	Media	SD	CV %	Media	SD	CV %
BIORAD 1	0.65	0.12	10.7	4.80	0.62	6.45	2.91	0.64	8.74	1.03	0.11	3.93
BIORAD 2	2.04	0.27	7.30	11.3	1.47	5.24	6.59	0.83	9.41	2.90	0.31	4.08
BIORAD 3	3.63	0.43	7.26	12.1	1.84	5.51	10.2	1.19	4.95	3.63	0.38	4.57

<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro, <sup>b</sup> (ug/dL): microgramos por decilitro, <sup>c</sup> (pg/mL): picogramos por mililitro; <sup>d</sup>DS: desviación estándar, <sup>e</sup>CV %: porcentaje de coeficiente de variación.

**Anexo 14.**

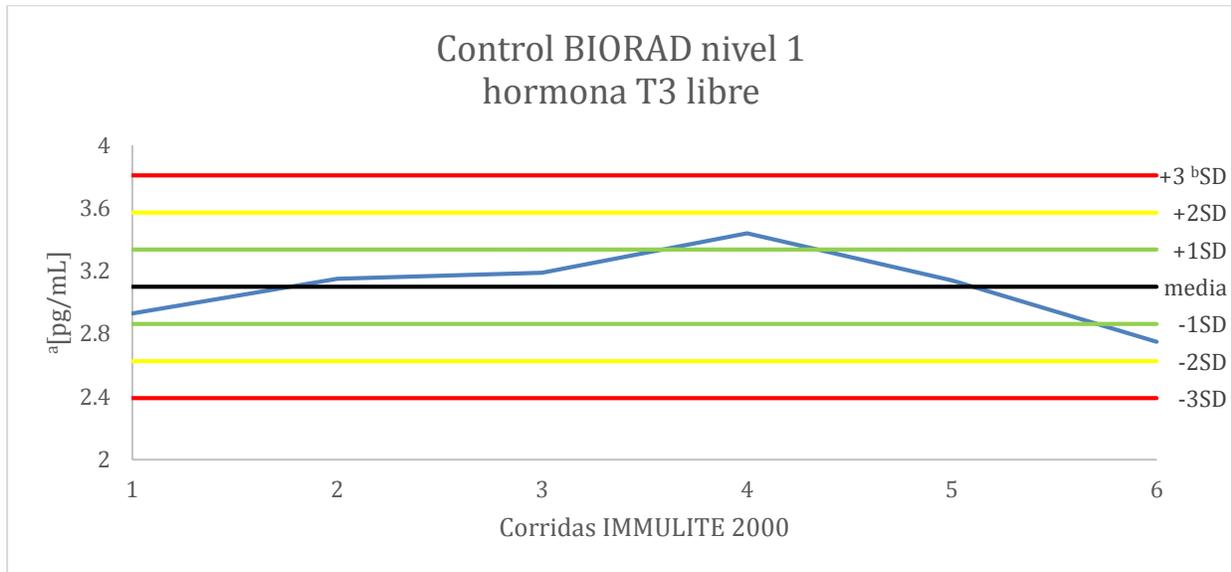
*Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 1 para T3 total*



<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro; media: 0.66 ng/dL; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; +1SD: 0.74; +2SD: 0.81; +3SD: 0.88; -1SD: 0.60; -2SD: 0.81; -3SD: 0.45

## Anexo 15

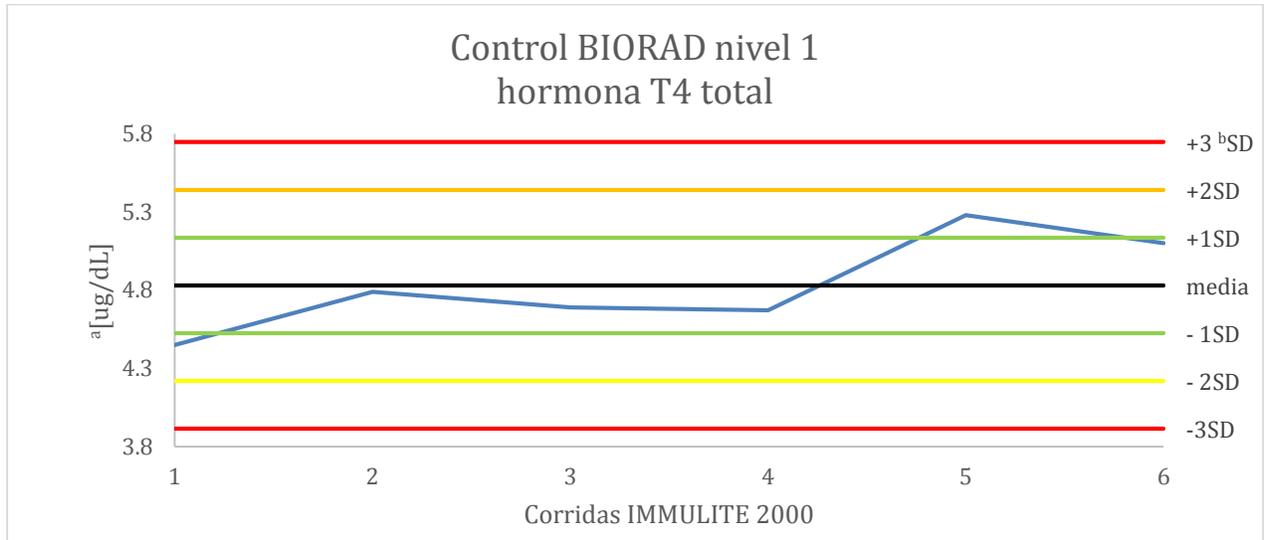
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 1 para T3 libre



<sup>a</sup>(pg/dL): picogramos por decilitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media:3.1pg/mL; +1SD: 3.34; +2SD: 3.6; +3SD: 3.8; -1SD: 2.86; -2SD: 2.63; -3SD: 2.39

## Anexo 16

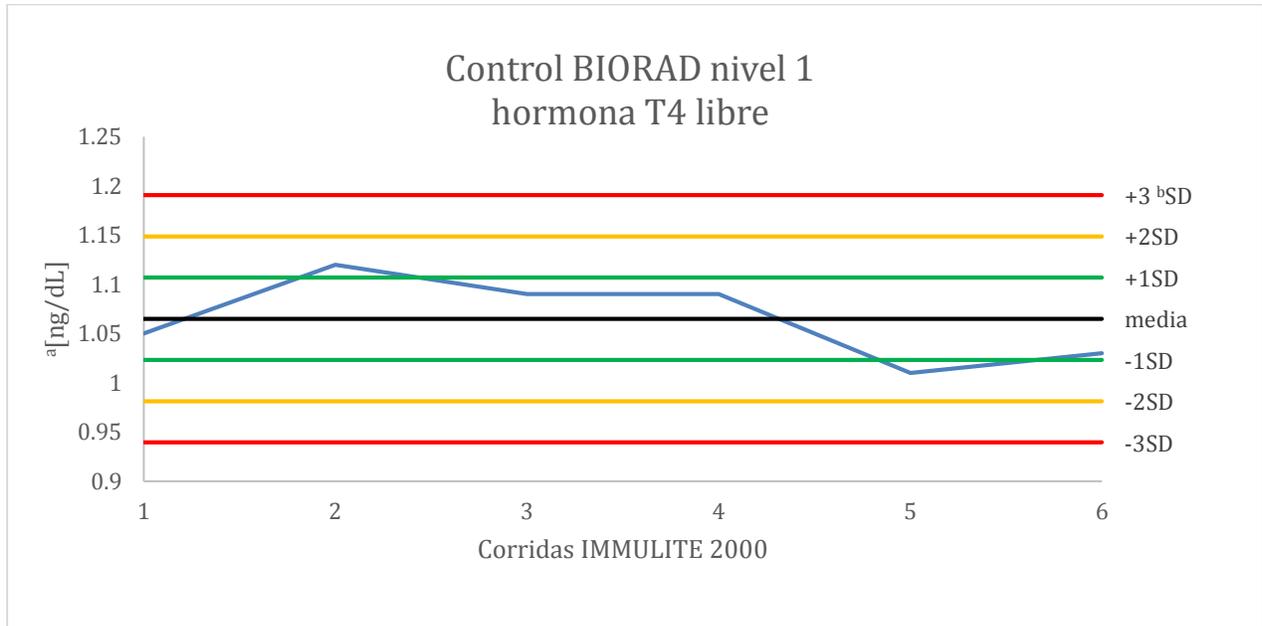
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 1 para T4 total



<sup>a</sup>(ug/dL): microgramos por decilitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 4.83ug/dL; +1SD: 5.13; +2SD: 5.44; +3SD:5.74; -1SD: 4.52; -2SD: 4.22; -3SD:3.91

## Anexo 17

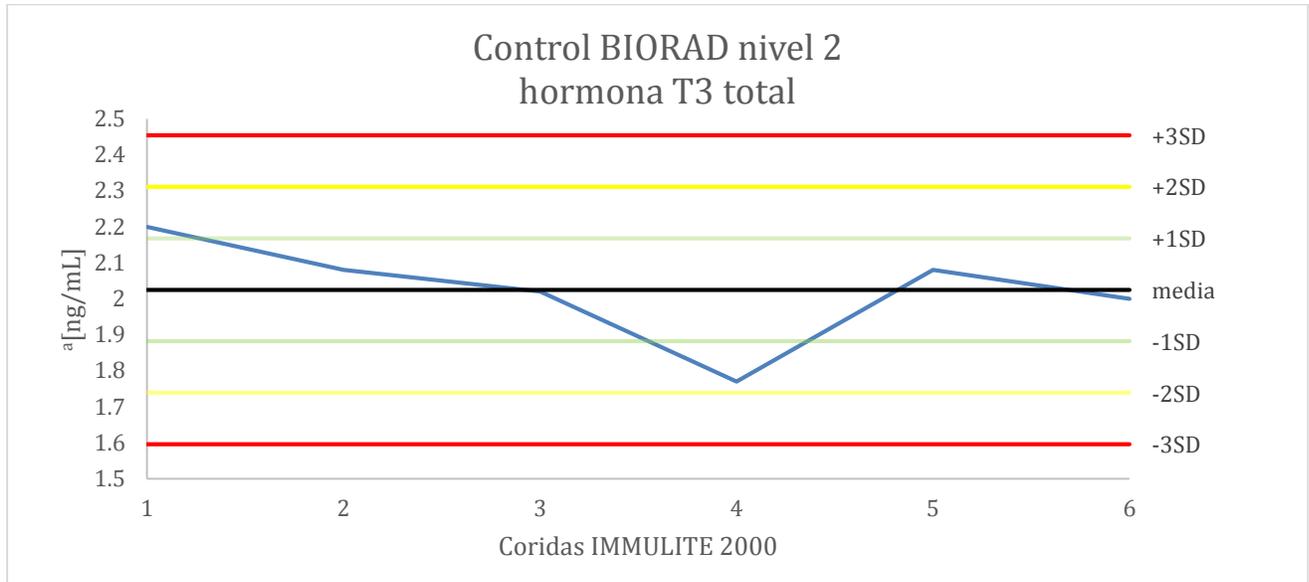
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 1 para T4 libre



<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 1.07ng/dL; +1SD: 1.11; +2SD: 1.15; +3SD: 1.20; -1SD: 1.02; -2SD: 0.98; -3SD: 0.94

## Anexo 18

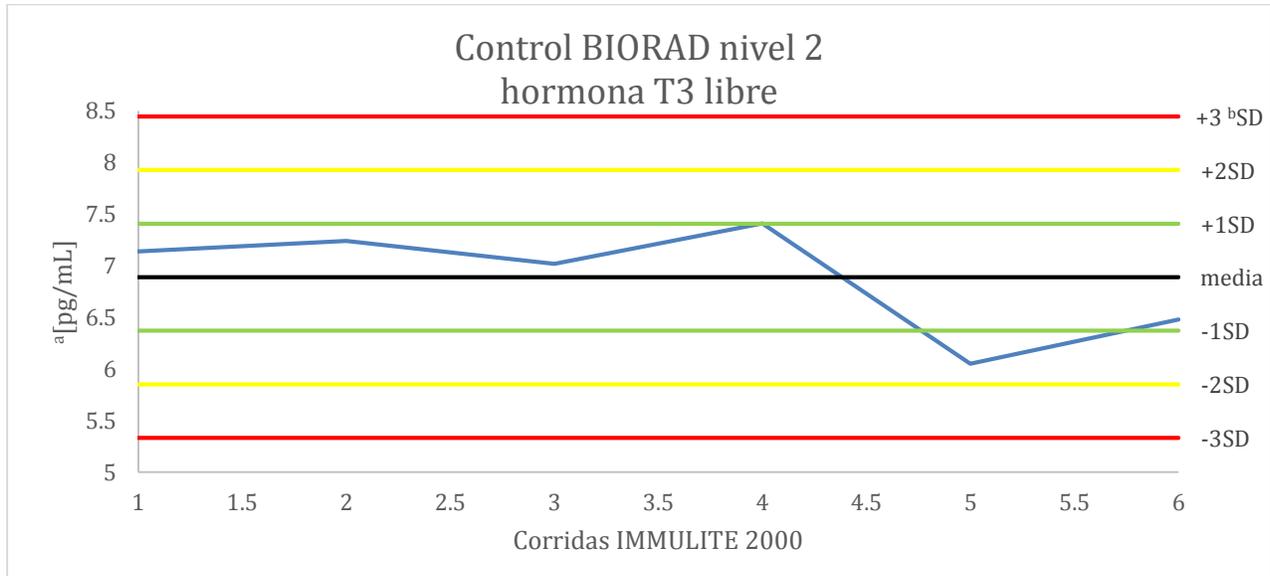
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 2 para T3 total



<sup>a</sup> (ng/mL): nanogramos por mililitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 2.03ng/mL; +1SD: 2.17; +2SD:2.31; +3SD: 2.45; -1SD: 1.88; -2SD: 1.74; -3SD: 1.60

## Anexo 19

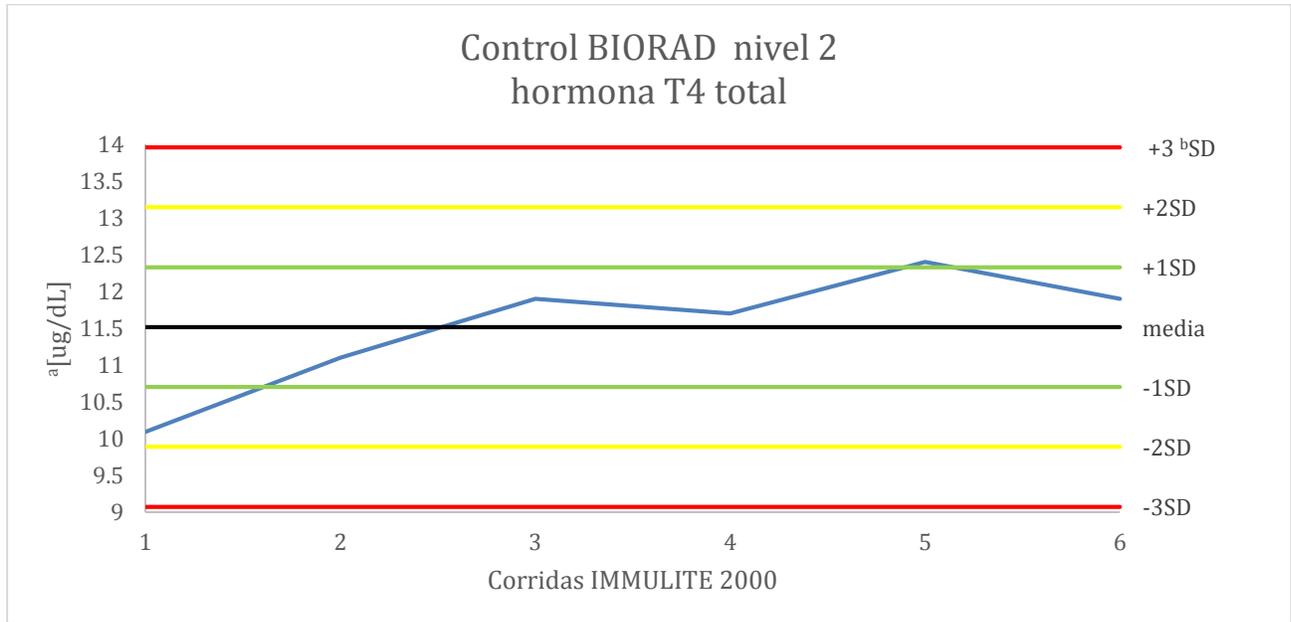
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 2 para T3 libre



<sup>a</sup>(pg/mL): picogramos por mililitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 6.83 pg/mL; +1SD:7.41; +2SD:7.93; +3SD:8.45; -1SD:6.37; -2SD:5.85; -3SD:5.33

## Anexo 20

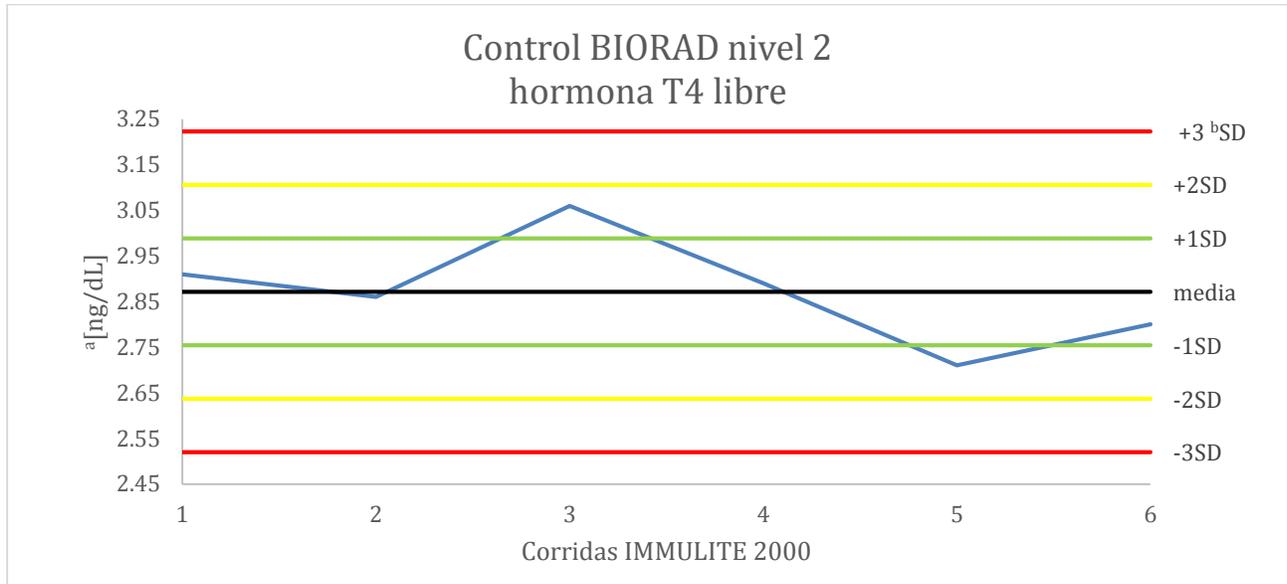
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 2 para T4 total



<sup>a</sup>(ug/dL): microgramos por decilitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media:11.52ug/dL; +1SD: 12.33; +2SD:13.14; +3SD:13.96; -1SD: 10.70; -2SD: 9.89; -3SD:9.07

## Anexo 21

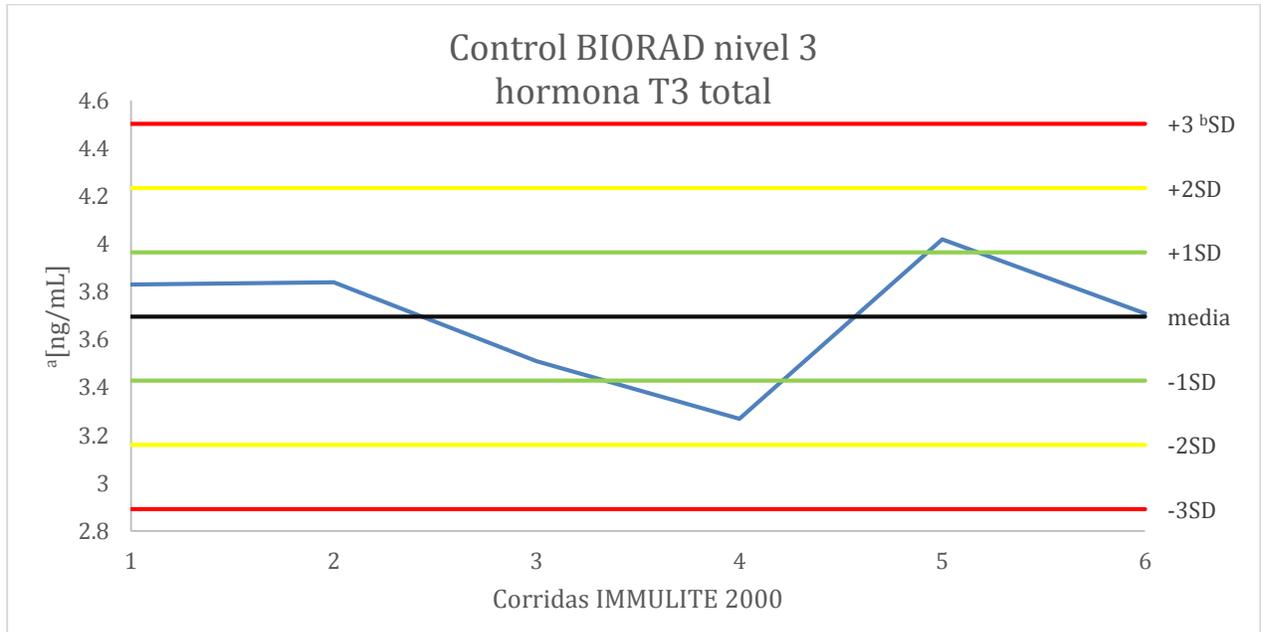
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 2 para T4 libre



<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 2.87 ng/dL; +1SD: 2.99; +2SD: 3.22; +3SD: 3.22; -1SD: 2.75; -2SD: 2.64; -3SD: 2.52.

## Anexo 22

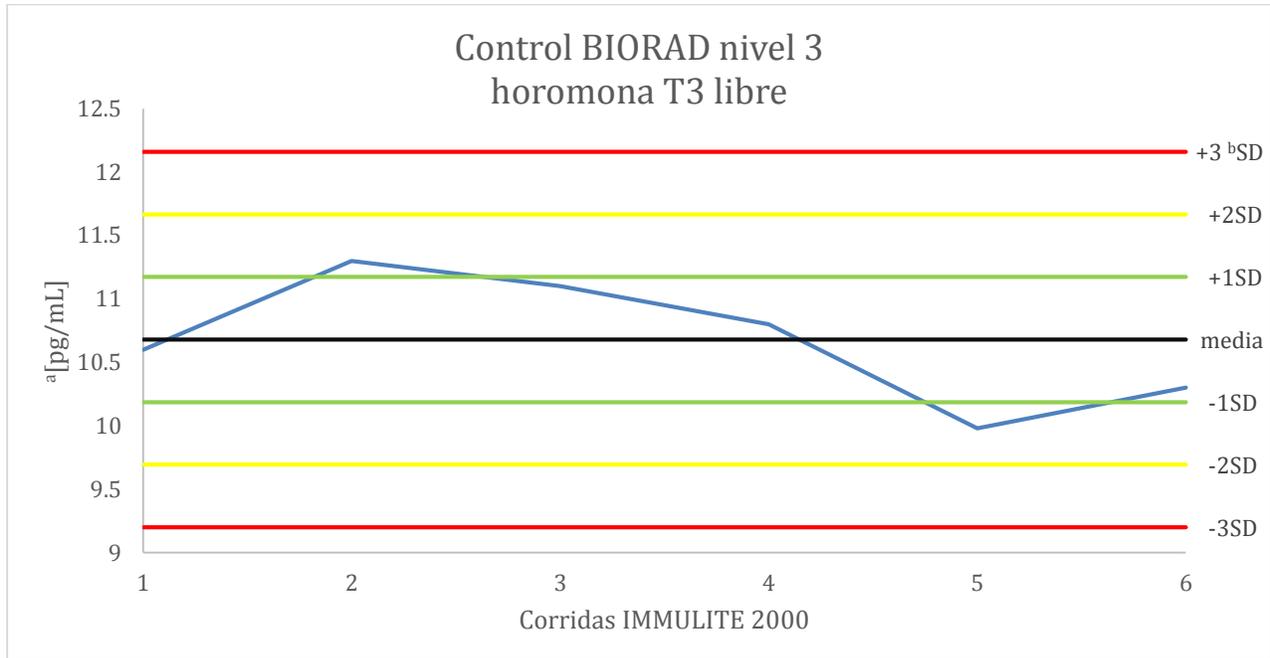
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 3 para T3 total



<sup>a</sup> (ng/dL): nanogramos por decilitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 3.70ng/mL; +1SD:3.96; +2SD: 3.16; +3SD:4.50; -1SD:3.43; -2SD: 3.16; -3SD: 2.89

## Anexo 23

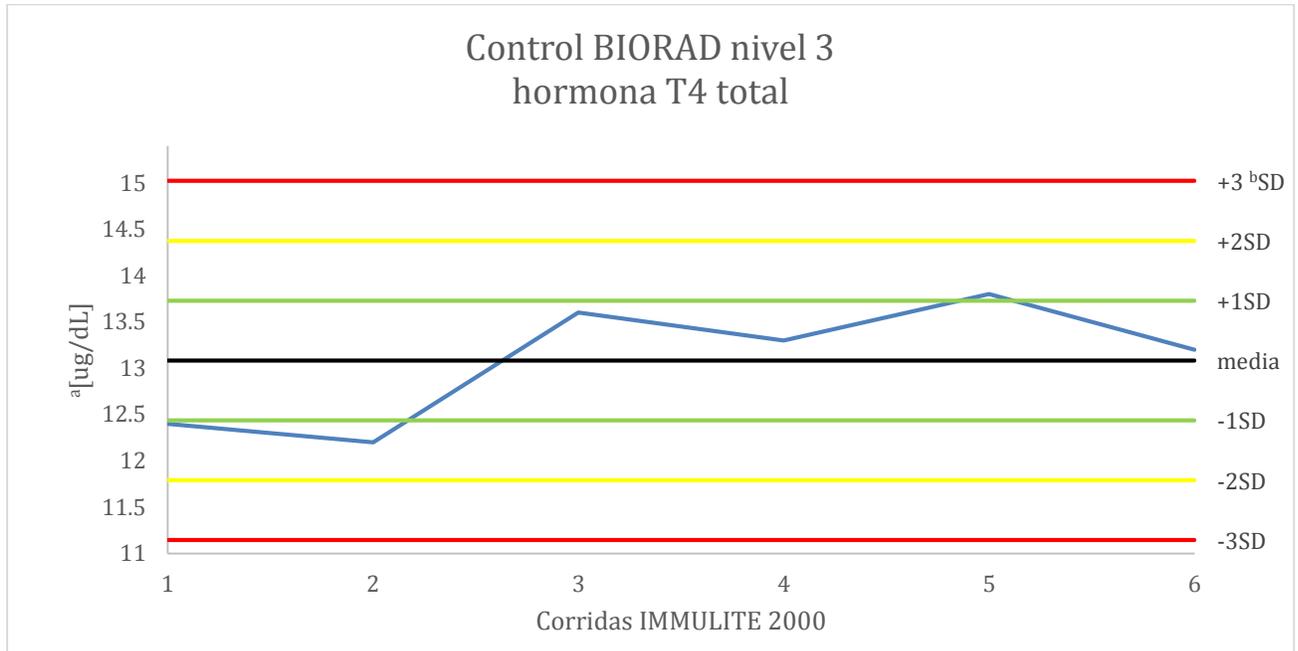
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 3 para T3 libre



<sup>a</sup>(pg/mL): picogramos por mililitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 10.68 pg/mL; +1SD:11.17; +2SD: 11.67; +3SD:12.16; -1SD: 10.19; -2SD: 9.69; -3SD: 9.20

## Anexo 24

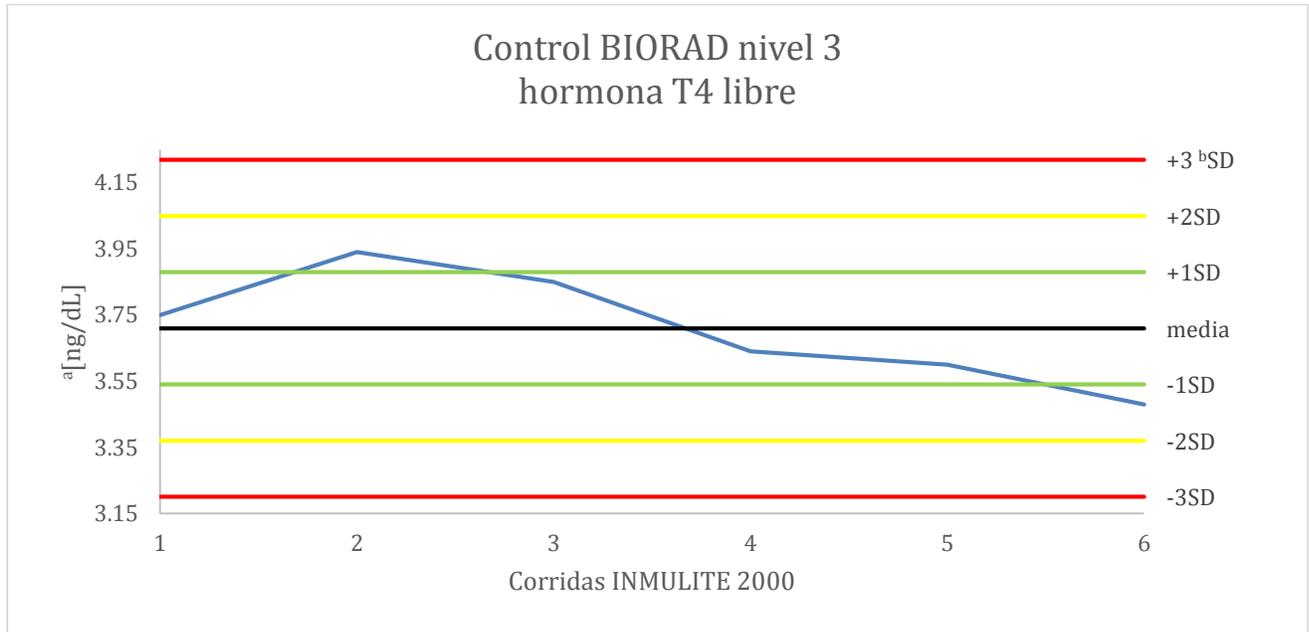
Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 3 para T4 total



<sup>a</sup>(ug/dL): microgramos por decilitro; <sup>b</sup> SD: desviación estándar; media: 13.08 ug/dL; +1SD: 13.73; +2SD: 14.38; +3SD: 15.02; -1SD: 12.44; -2SD: 11.79; -3SD: 11.14 ;

## Anexo 25

Gráfico de Levey Jennings control Biorad Nivel 3 para T4 libre



Nota: <sup>a</sup>(ng/dL): nanogramos por decilitro; <sup>b</sup>SD: desviación estándar; media: 3.71 ng/dL; +1SD: 3.88; +2SD:4.05; +3SD:4.22; -1SD:3.54; -2SD:3.37; -3SD:3.20;

**Anexo26.***Reglas Westgard para los gráficos de Levey jennig*

<b>Regla</b>	<b>Criterio</b>	<b>Tipo de error</b>	<b>Decisión</b>
1 <sub>2s</sub>	1 valor en la corrida excede de $\pm 2SD$ .	Error aleatorio	Aceptar corrida
1 <sub>3s</sub>	1 valor en la corrida excede de $\pm 3SD$ .	Error aleatorio	Aceptar corrida
2 <sub>2s</sub>	2 valores consecutivos exceden de $\pm 2SD$ .	Error sistemático	Rechazar corrida
R <sub>4s</sub>	Cuando un valor excede un límite de control de $+2SD$ y el otro valor excede $-2SD$ .	Error aleatorio	Rechazar corrida

Fuente: <https://www.westgard.com>

## Anexo 27

Interpretación de datos complementarios proporcionados por la guía CLSI C28 - A2

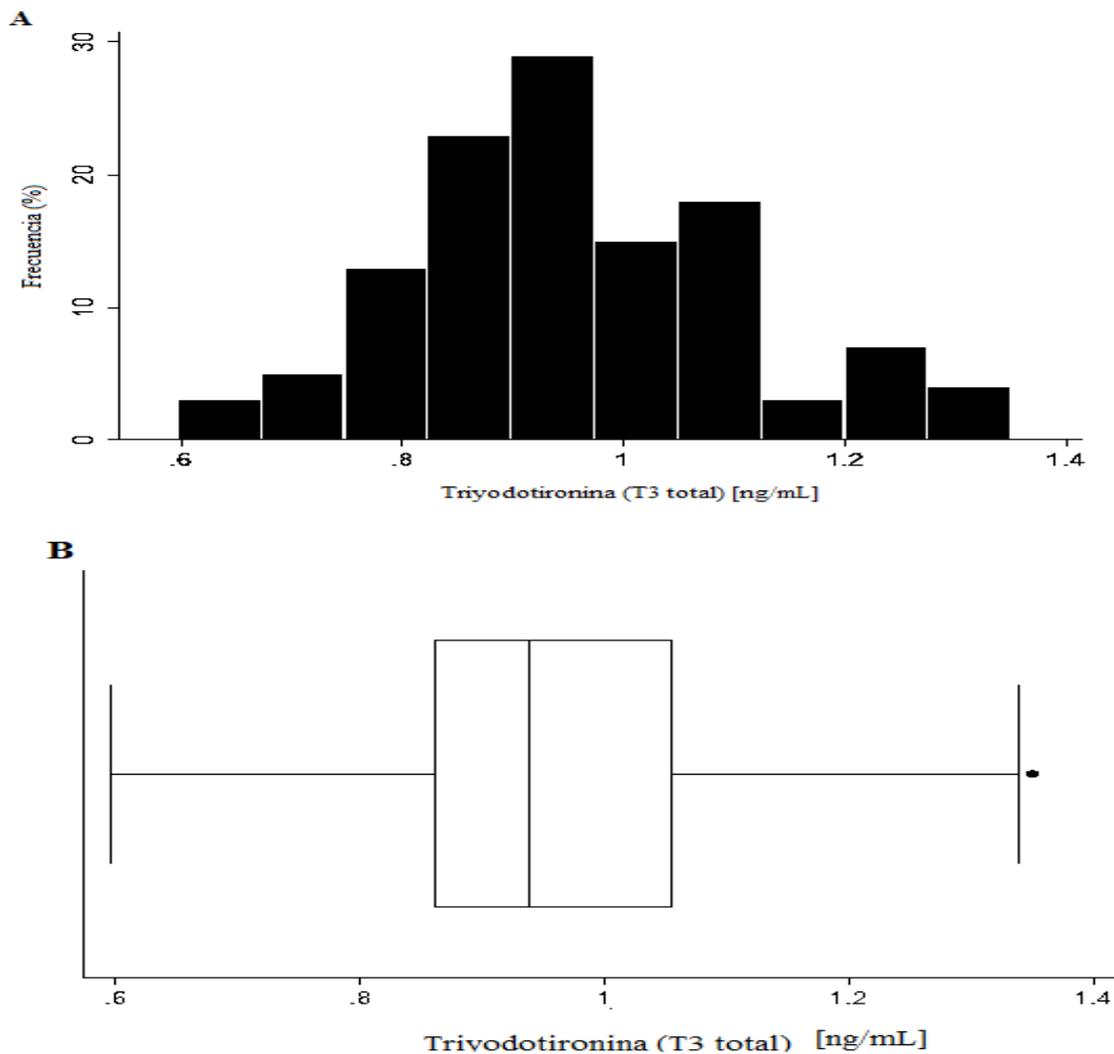
<b>Cantidad de individuos fuera del intervalo de referencia propuestos sobre 120 individuos.</b>	<b>Porcentaje<sup>a</sup>(%)</b>	<b>Conclusión/acción</b>
$\leq 4$	10	Intervalo propuesto verificado
De 6 a 8	De 15 a 20	Ensayar 120 individuos “sanos” nuevos
$\geq 10$	$\geq 25$	Establecer intervalos de referencia

Nota: <sup>a</sup>(%): Porcentaje; Fuente: norma NCCLS C28-A2 (2000).

En la tabla se observa los datos para la interpretación de los resultados establecido por la norma NCCLS C28-A2 la cual consiste en determinar si 4 individuos como máximo, se encuentran fuera del rango del intervalo de verificación, representando el 10%, como máximo de valores fuera del rango. Indica que el intervalo propuesto es verificado. En el caso que sean 6 u 8 individuos lo cual representa del 15% al 20%, estaría fuera del intervalo de referencia que se está verificando, se tendría que ensayar 120 individuos “sanos” nuevamente. Por último, si los individuos fueran más de 10, que serían el 25%, fuera del intervalo de referencia, se tiene que establecer nuevos intervalos de referencia.

## Anexo 28

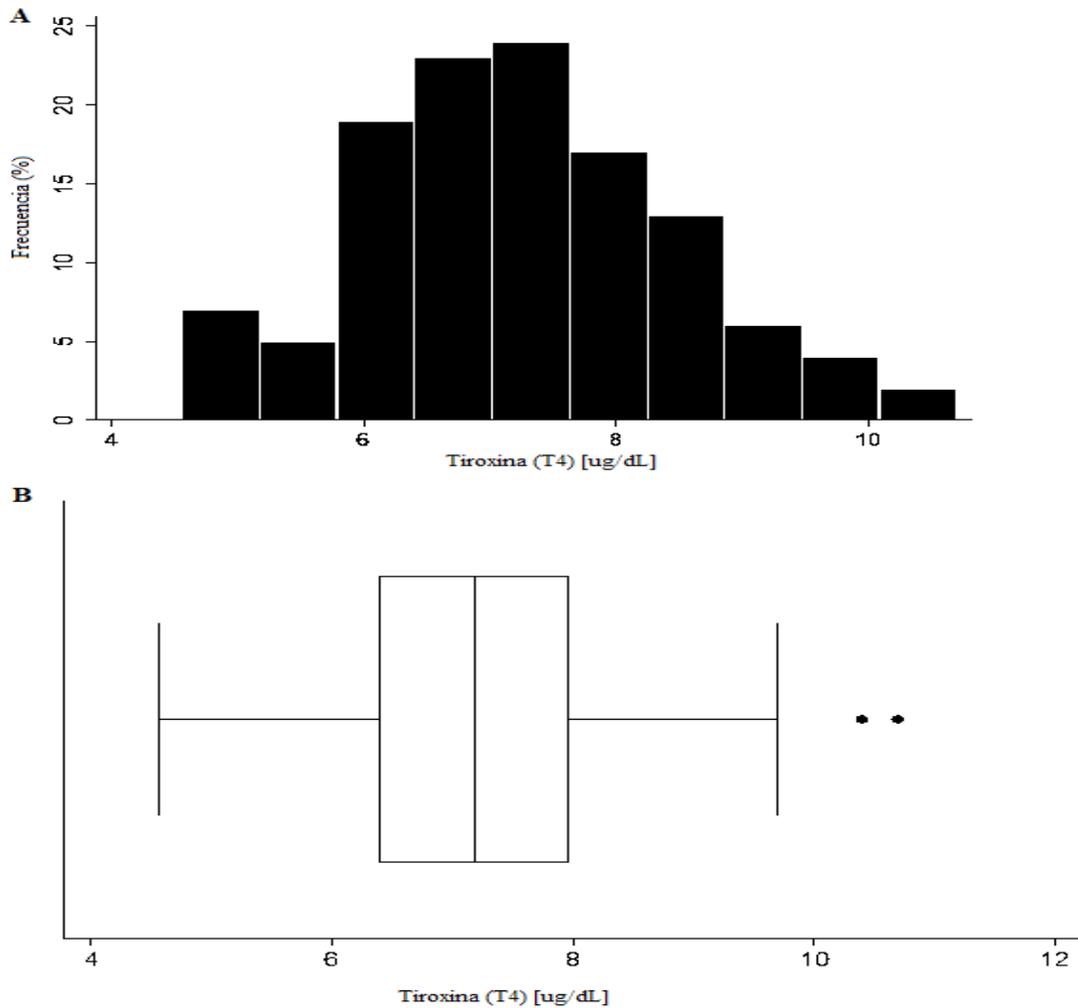
Figura 5. Verificación de la hormona Triyodotironina (T3) [ng/mL] de hombres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE DE SIEMENS del -LABOCLIP-. A) Histograma de la verificación de hormona triyodotironina (T3). B) Box Plot n=120



En la figura 1, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona triyodotironina T3 total en hombres (n=120), B) análisis por boxplot con media de 0.93 ng/mL desviación estándar  $\pm 0.15$  ng/mL, un valor máximo de 1.35 ng/mL y un valor mínimo de 0.97 ng/mL.

## Anexo 29

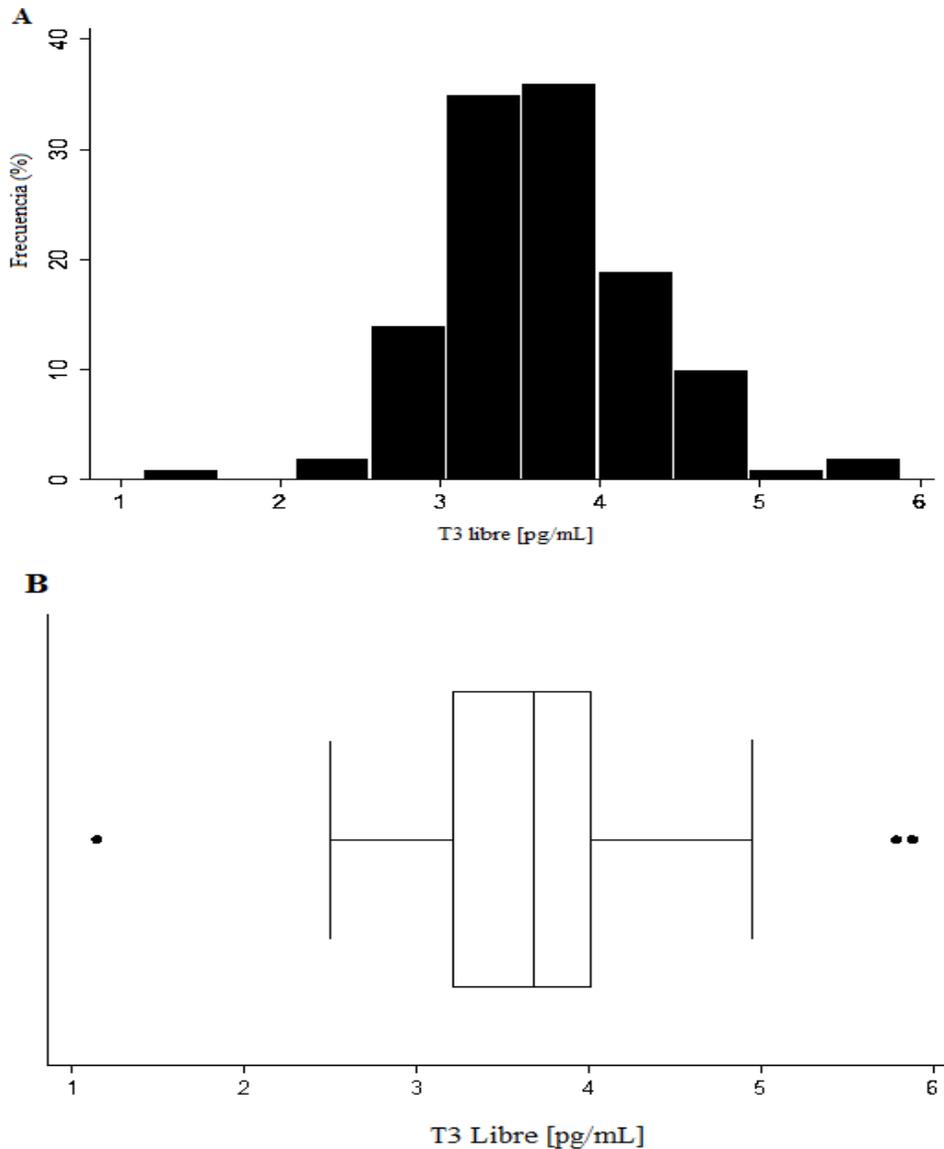
Figura 6. Verificación de la hormona Tiroxina (T4 total) [ $\mu\text{g}/\text{dL}$ ] de hombres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE de SIEMENS del -LABOCLIP-. A) Histograma de la verificación de hormona tiroxina (T4). B) Box Plot n=120



En la figura 2, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona tiroxina T4 total en hombres (n=120), B. análisis por boxplot con media de 6.97  $\mu\text{g}/\text{dL}$  desviación estándar  $\pm 0.1.25 \mu\text{g}/\text{dL}$ , un valor máximo de 8.4  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y un valor mínimo de 5.38  $\mu\text{g}/\text{dL}$ .

### Anexo 30

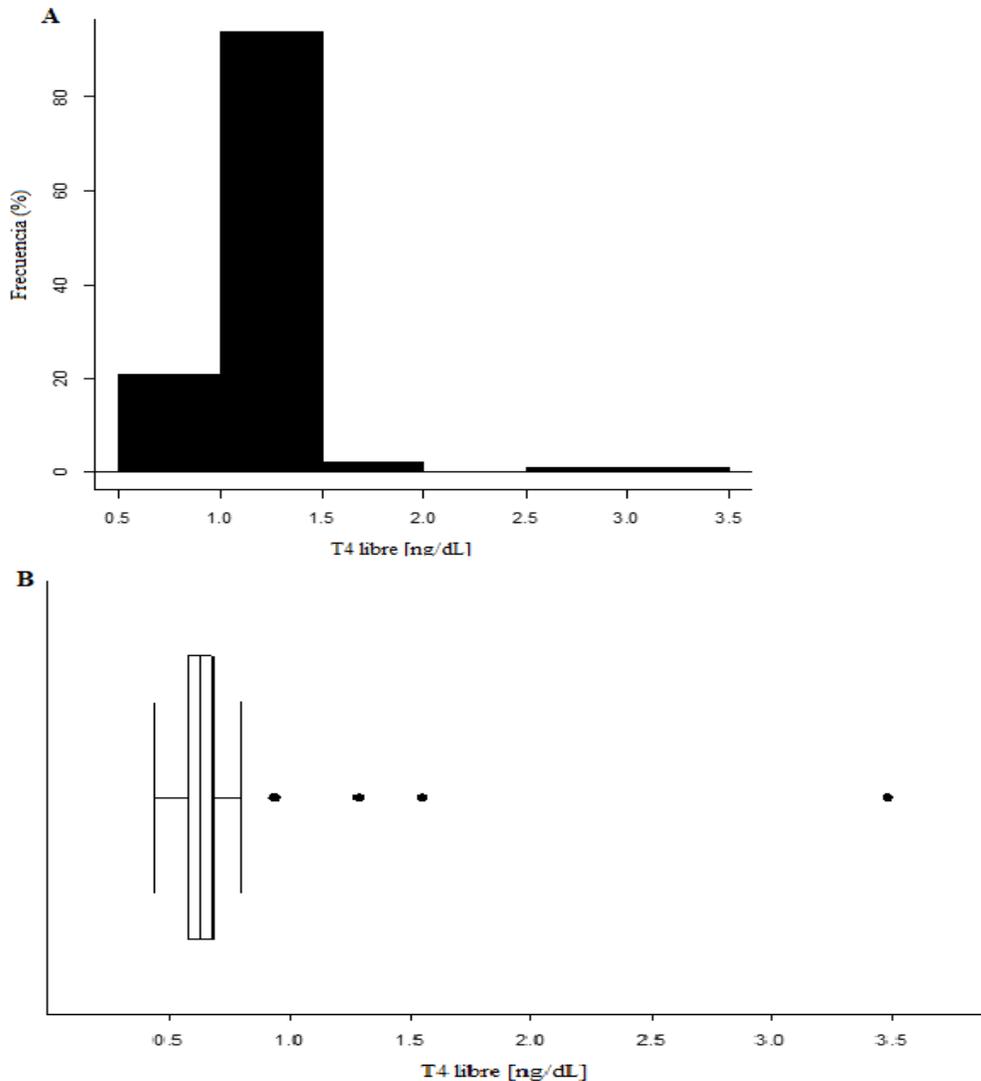
Figura 7. Verificación de la hormona T3 libre [pg/mL] de hombres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE de SIEMENS del LABOCLIP-. A) Histograma de la verificación de hormona T3 libre [pg/mL]. B) Box Plot n=120



En la figura 3, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona T3 libre en hombres (n=120), B) análisis de boxplot con media de 3.53 pg/mL desviación estándar  $\pm$  0.66 pg/mL, un valor máximo de 4.67 pg/mL y un valor mínimo de 3.41 pg/mL.

### Anexo 31

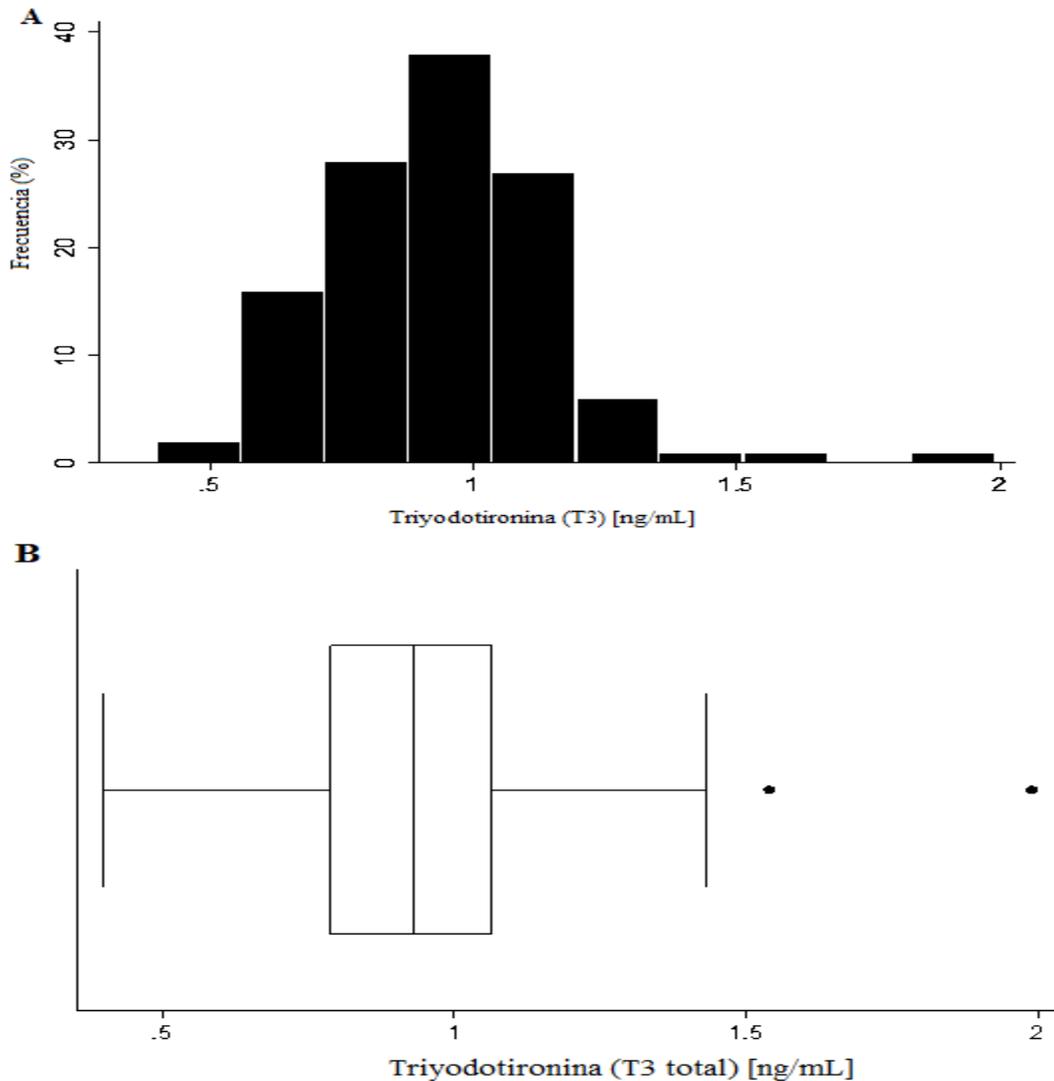
Figura 8. Verificación de la hormona T4 libre [ng/dL] de hombres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE de SIEMENS del LABOCLIP-. A) Histograma de la verificación de hormona T4 libre [ng/dL]. B) Box Plot n=120



En la figura 4, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona T4 libre en hombres (n=120), B) análisis por boxplot con media de 1.12 ng/dL desviación estándar  $\pm$  0.27 ng/dL, un valor máximo de 1.19 ng/dL y un valor mínimo de 0.87 ng/mL.

## Anexo 32

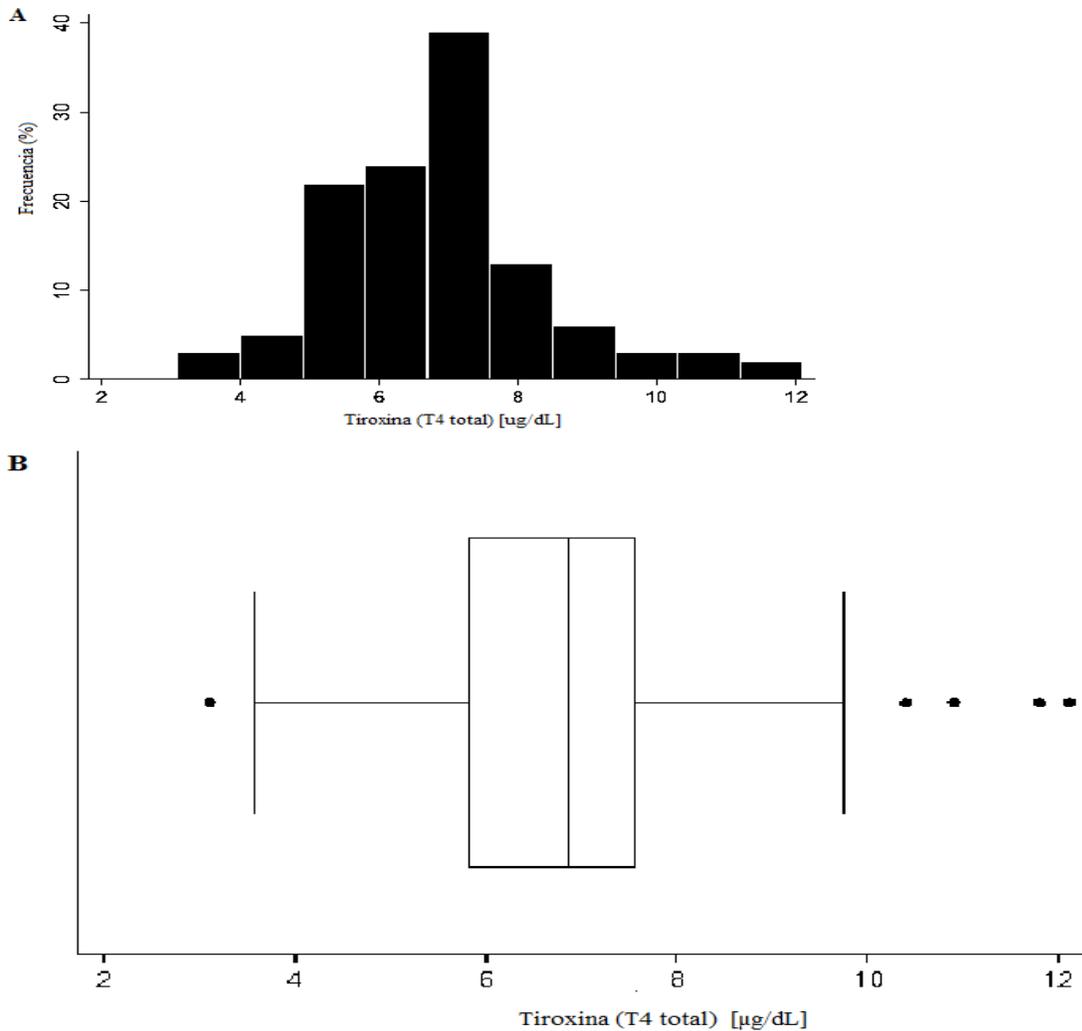
Figura 9. Verificación de la hormona Triyodotironina (T3) [ng/mL] de mujeres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE de SIEMENS del -LABOCLIP-. A) Histograma de la verificación de hormona triyodotironina (T3). B) Box Plot n=120



En la figura 5, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona triyodotironina (T3 total) en mujeres (n=120), B) análisis por boxplot con media de 0.89 ng/mL desviación estándar  $\pm 0.21$  ng/mL, un valor máximo de 1.01 ng/mL y un valor mínimo de 0.4 ng/mL.

### Anexo 33

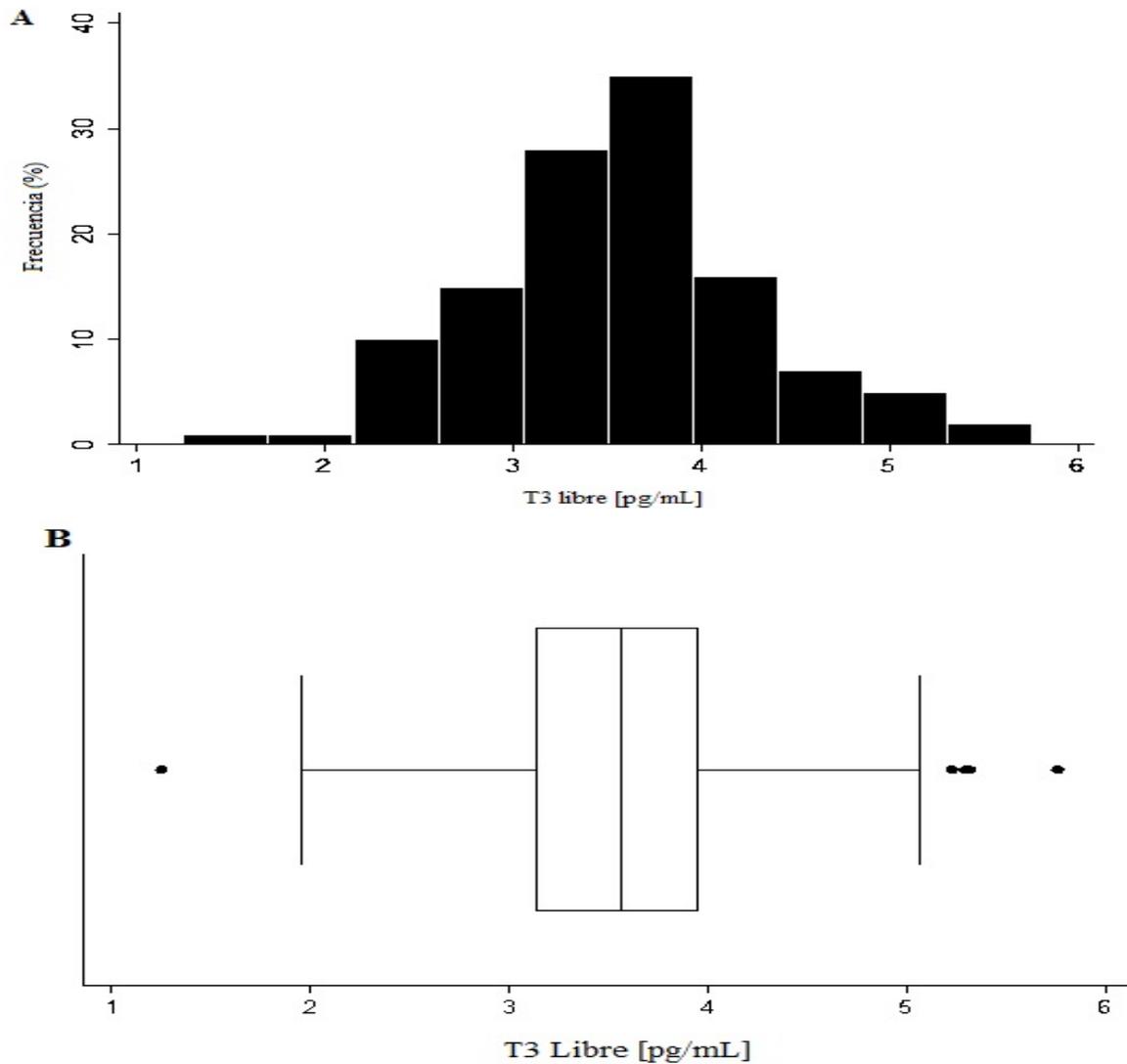
Figura 10. Verificación de la hormona Tiroxina (T4 total) [ $\mu\text{g}/\text{dL}$ ] de mujeres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE de SIEMENS del -LABOCLIP-. A) Histograma de la verificación de hormona tiroxina (T4). B) Box Plot n=120



En la figura 6, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona tiroxina (T4 total) en mujeres (n=120), B. análisis por boxplot con media de 6.52  $\mu\text{g}/\text{dL}$  desviación estándar  $\pm 0.154 \mu\text{g}/\text{dL}$ , un valor máximo de 6.87  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y un valor mínimo de 2.68  $\mu\text{g}/\text{dL}$ .

### Anexo 34

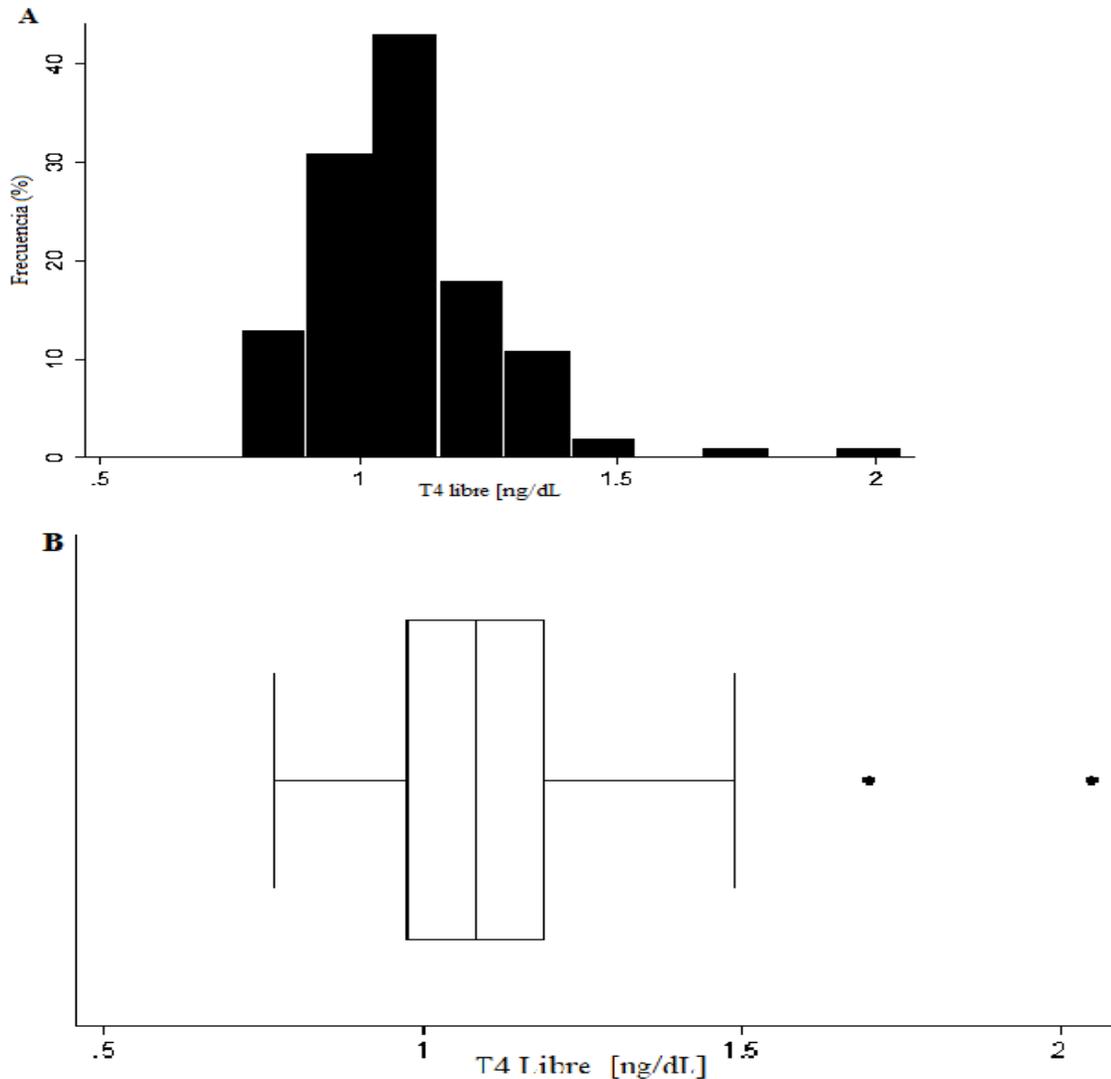
Figura 11. Verificación de la hormona T3 libre [pg/mL] de mujeres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE de SIEMENS del LABOCLIP A) Histograma de la verificación de hormona T3 libre [pg/mL]. B) Box Plot n=120



En la figura 7, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona T3 libre en mujeres (n=120), B. análisis por boxplot con media de 3.41 pg/mL desviación estándar  $\pm$  0.73 pg/mL, un valor máximo de 5.76 pg/mL y un valor mínimo de 2.68 pg/mL.

### Anexo 35

Figura 12. Verificación de la hormona T4 libre [ng/dL] de mujeres según la guía CLSI C28-A2 por el método de quimioluminiscencia usando el equipo IMMULITE de SIEMENS del -LABOCLIP-. A) Histograma de la verificación de hormona T4 libre [pg/mL]. B) Box Plot n=120



En la figura 8, A) se muestra el histograma con distribución normal de los datos obtenidos para hormona T4 libre en mujeres (n=120), B. análisis por boxplot con media de 1.07 ng/dL desviación estándar  $\pm$  0.17 ng/dL, un valor máximo de 1.00 ng/dL y un valor mínimo de 0.97 ng/dL.

Gricell Patricia Alprez López  
**Autora**

María Alejandra Guzmán Montoya  
**Autora**

Licda. María Isabel Urrejola M.A.  
**Aesora**

MSc. Alba Marina Valdés de García  
**Revisora**

MSc. Osberth Morales Esquivel  
**Director**  
**Escuela de Química Biológica**

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto  
**Decano**  
**Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**

