



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Alteraciones hormonales en pacientes embarazadas con amenaza de
aborto

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autores:

Albujá Daquilema, Kevin Daniel
Jaya Abarca, Tatiana Elizabeth

Tutor:

Mgs. Wilson Edwin Moncayo Molina

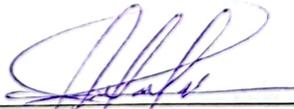
Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, Kevin Daniel Albuja Daquilema, con cédula de ciudadanía 0604938175 y Tatiana Elizabeth Jaya Abarca con cedula de ciudadanía 0650263700, autores del trabajo de investigación titulado: Alteraciones hormonales en pacientes embarazadas con amenaza de aborto, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a los 29 días del mes de abril 2024



Kevin Daniel Albuja Daquilema

C.I: 0604938175



Tatiana Elizabeth Jaya Abarca

C.I:0650263700

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Wilson Edwin Moncayo Molina catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Alteraciones hormonales en pacientes embarazadas con amenaza de aborto bajo la autoría de Kevin Daniel Albuja Daquilema y Tatiana Elizabeth Jaya Abarca; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 24 días del mes de abril de 2024.



Mgs. Wilson Edwin Moncayo Molina

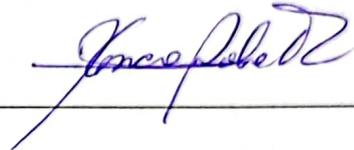
Cédula: 0602135964

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.

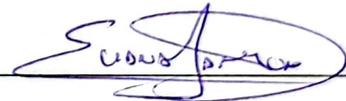
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Alteraciones hormonales en pacientes embarazadas con amenaza de aborto, presentado Kevin Daniel Albuja Daquilema, con cédula de ciudadanía 0604938175 y Tatiana Elizabeth Jaya Abarca, con cedula de ciudadanía 0650263700 bajo la tutoría de Mgs. Wilson Edwin Moncayo Molina; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 29 días del mes de abril 2024

MSc. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Eliana Martínez Durán
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO

en movimiento



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

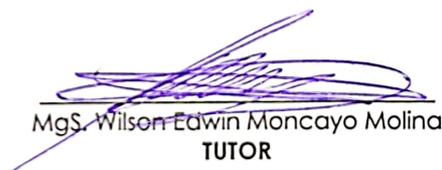
UNACH-RGF-01-04-08.17

VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Nosotros, **ALBUJA DAQUILEMA KEVIN DANIEL** con CC: **0604938175** y **JAYA ABARCA TATIANA ELIZABETH** con CC: **0650263700**, estudiantes de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; han trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**ALTERACIONES HORMONALES EN PACIENTES EMBARAZADAS CON AMENAZA DE ABORTO**", cumple con el **7%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 24 de abril de 2024


MgS. Wilson Edwin Moncayo Molina
TUTOR

DEDICATORIA

Dedico la presente investigación a mis padres Ramiro Albuja y Patricia Daquilema por haber sido un apoyo constante en cada día de mi vida brindándome su cariño y amor incondicional, permitiéndome así llegar a cumplir este sueño, a mi hermana Odalis por escucharme y darme palabras de aliento para nunca rendirme y seguir adelante; a mis tíos por formar parte fundamental en mi vida; haciendo de mí una mejor persona con principios, valores éticos, brindándome así un ejemplo ante el vivir del día a día.

Kevin Daniel Albuja Daquilema

La presente investigación la dedico a mis padres Isabel y Marco, quienes son el pilar y apoyo fundamental en mi vida, que han realizado todo el esfuerzo necesario para que me forme como una persona profesional y sobretodo humana. A mi hermano Carlos quien ha sido mi guía, un fiel confidente que estuvo ahí en mis derrotas y logros siempre apoyándome y nunca dejándome caer en la misma piedra. A cada uno de los miembros de mi familia que me han inculcado valores y principios los que me han permitido ser la persona que soy hoy en día, y la que un día llegará ser una gran profesional.

Tatiana Elizabeth Jaya Abarca

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por la fuerza, fortaleza, perseverancia y salud para poder cumplir con mi objetivo y por haberme permitido ser parte de esta prestigiosa institución Universidad Nacional Chimborazo, quien me abrió las puertas para estudiar la carrera de Laboratorio Clínico. A todos los docentes de la carrera por haberme permitido realizarme como profesional, por su esmero y dedicación en entregarme sus conocimientos a lo largo de mi formación universitaria, a mis amigos por su amistad y apoyo brindado para lograr mi anhelado objetivo. A mi tutor Mgs. Wilson Edwin Moncayo Molina y mi amiga Tatiana, quien fue mi apoyo y guía para el desarrollo de la presente investigación, aportando con sus conocimientos y tiempo para poder culminar con éxito.

Kevin Daniel Albuja Daquilema

Agradezco a Dios por la vida y salud que me ha brindado a mí y mi familia. A la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo, a sus respectivas autoridades y docentes, que me enseñaron a adquirir y compartir el conocimiento y valores en mi formación académica. A mi tutor Mgs. Wilson Edwin Moncayo Molina y mi amigo Kevin Albuja, quienes ha sido mi apoyo para el desarrollo de la presente investigación. Finalmente, a esas grandes amistades que la Universidad me ha dado, con quienes compartí momentos inolvidables, estando en las buenas y en las malas y a quienes llevaré siempre en mi corazón.

Tatiana Elizabeth Jaya Abarca

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
Amenaza de aborto	17
Fisiopatología.....	17
Etiología	18
Tratamiento	18
Embarazo	19
Cambios fisiológicos.....	19
Cambios hormonales	19
Sistema endócrino	20
Clasificación de las hormonas.....	20
Progesterona	21
Biosíntesis	21
Funciones en el embarazo	22
Gonadotropina Coriónica Humana (hCG).....	23
Biosíntesis	24
Funciones en el embarazo	24
Estradiol.....	26
Biosíntesis	26
Funciones en el embarazo	26
Diagnóstico de hormonas	27
Método de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA).....	27
Método de radioinmunoensayo (RIA).....	28
Método de inmunoensayo por micropartícula (MEIA).....	29
Método de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA).....	29
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	30
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	46
BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXOS	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de referencia de progesterona en mujeres	23
Tabla 2. Valores de referencia de hCG en mujeres embarazadas.....	25
Tabla 3. Valores de referencia de β -hCG en mujeres embarazadas	25
Tabla 4. Valores de referencia de estradiol en mujeres embarazadas	27
Tabla 5. Métodos de laboratorio utilizados para la detección hormonal en pacientes con amenaza de aborto	35
Tabla 6. Factores de riesgo predisponentes en mujeres con amenaza de aborto.....	39
Tabla 7. Promedio de la concentración hormonal sérica en pacientes con amenaza de aborto	42

RESUMEN

La amenaza de aborto en la actualidad se ha constituido como una de las principales complicaciones del embarazo, que puede llegar a ser influenciado por los cambios del sistema endócrino, en consecuencia, el análisis de estas variaciones tiene gran relevancia clínica en su interpretación y manejo. La finalidad del trabajo fue investigar las alteraciones hormonales en pacientes que presentan este problema de salud, a través de un análisis bibliográfico. La investigación se efectuó empleando un diseño documental, no experimental, obteniendo una población de 56 referencias, seleccionando como muestra 31, basándose en criterios específicos de inclusión y exclusión, consultando diversas fuentes científicas como ProQuest, Redylac, Elsevier, Scielo, PubMed, insertos de las técnicas de laboratorio y sitios web enfocados en el tema. Los resultados obtenidos revelan la existencia de múltiples métodos para la determinación y cuantificación de hormonas, destacándose ELISA por su alta sensibilidad y especificidad, además, los principales factores predisponentes es la edad materna y etapa gestacional, hipertensión, infecciones urinarias, vaginales, consumo de tabaco, cafeína y niveles reducidos de las diferentes hormonas consideradas esenciales en el embarazo. Se concluyó que la progesterona, el estradiol, la β -hCG y hCG desempeñan roles cruciales en el correcto desarrollo de la gravidez, por ende, las concentraciones reducidas se constituyen como biomarcadores importantes en el diagnóstico de amenaza de aborto.

Palabras claves: alteraciones hormonales, amenaza de aborto, embarazo, métodos de laboratorio

ABSTRACT

A significant problem of pregnancy nowadays is threatened abortion, which can be impacted by endocrine system fluctuations. Consequently, the interpretation and management of these variants can benefit greatly from the examination of these variances on a clinical level. Through a review of the literature, the study sought to determine whether people with this health issue had altered hormone levels. A documentary design was used for the research, rather than an experimental one. A population of 56 references was obtained, and 31 were chosen as sample based on predetermined inclusion and exclusion criteria. ProQuest, Redylac, Elsevier, Scielo, PubMed, laboratory technique inserts, and topic-specific websites were among the scientific sources consulted. The results obtained show that there are several methods available for determining and quantifying hormones, with ELISA being highlighted for its high sensitivity and specificity. In addition, the main risk factors include reduced levels of various hormones that are thought to be essential during pregnancy, hypertension, cigarette use, vaginal and urinary infections, and maternal age and gestational stage. It was concluded that progesterone, estradiol, β -hCG and hCG play crucial roles in the proper development of pregnancy, therefore, reduced concentrations are important biomarkers in the diagnosis of pregnancy.

Keywords: hormonal alterations, threat of miscarriage, pregnancy, laboratory methods

Reviewed by:



Firmado electrónicamente por:
MISHELL GABRIELA
SALAO ESPINOZA

Mg. Mishell Salao Espinoza
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0650151566

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La amenaza de aborto (AA) se considera como una fase de alerta que sugiere la posibilidad de la muerte del embrión que todavía no es viable en las primeras veinte semanas de embarazo. Los síntomas presentes son amenorrea, vitalidad fetal, dolores abdominales, sangrado o hemorragia vaginal, factores que se ven influenciados por la edad materna, gestacional y estilo de vida ¹.

Las complicaciones derivadas de la amenaza de pérdida prematura del producto gestacional hacia la madre incluyen principalmente anemia leve debido al sangrado vaginal, placenta previa, ruptura temprana de membranas, hemorragia posterior al parto y en ocasiones aumenta la probabilidad de una cesaría, por otro lado, en el recién nacido se puede presentar bajo peso al nacer ².

Dentro de una de las principales complicaciones obstétricas se encuentra el riesgo de aborto con una incidencia del 20 a 25% en el primer trimestre del embarazo. Si embargo, si se presenta en las seis primeras semanas el porcentaje alcanza el 15%, de la séptima a la novena de un 5 a 10% y a partir de la décima es <5%, es decir que a medida que la etapa gestacional aumenta, disminuye la amenaza ³.

Según "Romero et al" ⁴, a nivel global la AA es considerada como una de las mayores causas de muerte materna, el riesgo que esta práctica representa para la salud física y mental de la madre. Su estudio, realizado entre 2015 y 2019, revela que se registraron alrededor de 73 millones de pacientes embarazadas internadas en unidades de salud por esta problemática, con la mitad de estos su origen en países en desarrollo en un 97 %.

En el contexto de los problemas globales de salud, se llevó a cabo un estudio multicéntrico en el continente asiático, en Japón, que incluyó a 553 mujeres que habían dado a luz recientemente, donde se reveló que entre los años 2019 y 2020, las complicaciones con mayor frecuencia durante el embarazo y nacimiento de los neonatos fueron el riesgo de parto pretérmino (17,5%), seguida por la amenaza de aborto (7,8%) y el parto prematuro (4%) ⁵.

En Londres, se realizó una investigación entre los años 2014 y 2016 que abordó la situación de 946 mujeres con un embarazo único y un periodo gestacional entre la semana 5 y 14, los resultados mostraron que 549 pacientes (54%) menores a 17 años y mayores a 35 experimentaron sangrado vaginal durante el primer trimestre, demostrando que la edad materna tiene gran influencia en la amenaza de aborto ⁶.

En el territorio mexicano, durante el transcurso del año 2020, se documentó un promedio de 20 620 casos de emergencias hospitalarias, dentro de este conjunto, 953 casos (equivalentes al 4,6%) fueron identificados como amenazas de pérdida temprana del feto y aproximadamente el 7,4% de estos casos requirieron hospitalización dado el riesgo que representó para la madre y el feto ⁷.

Según menciona Kanma “et al” ⁸ del 15 al 20% de embarazos pueden presentar riesgo de aborto, no obstante, si existe un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, de este porcentaje entre el 85 y 95% pueden continuar con una gestación normal. Además, recalca que la mujer exhibe un mayor peligro en caso de tener preclamsia, diabetes mellitus, multiparidad e hiperémesis gravídica.

De acuerdo con el Ministerio de Salud Pública (MSP) la tasa de riesgo en referencia al aborto en el año 2014 oscilaba entre el 20 y 30%, considerando que aproximadamente 21 939 mujeres acudieron al sistema de salud en busca de asistencia médica tras experimentar un sangrado vaginal ⁹. Sin embargo, el 30% de las embarazadas en el primer trimestre llegan a presentar una ligera hemorragia considerada normal en el momento de la implantación, acompañado de un dolor similar al cólico ¹⁰.

En la ciudad de Guayaquil, durante el período de octubre de 2017 a enero de 2018, la incidencia de amenaza de abortos fue de 31%, en donde de cada 118 mujeres 37 experimentaron un riesgo de interrupción del embarazo. Por otro lado, en Chimborazo no se presenta datos estadísticos actuales, debido a la falta de trabajos de investigación de campo que aborden este tema ¹¹.

En América Latina y el Caribe, las mujeres enfrentan varios problemas en ejercer sus derechos reproductivos, debido a las situaciones de violencia sexual, falta de acceso a

servicios de salud reproductiva, estos factores conllevan a que las personas embarazadas pasen por un estado frágil tanto mental y físico, de esta manera contribuyendo al aumento de las tasas de mortalidad materna ¹².

Conforme al artículo 43, numeral 3 de la Constitución del Ecuador, se establece la garantía de los derechos de las mujeres embarazadas, otorgándoles protección prioritaria, cuidado de su salud integral durante el embarazo, parto y posparto ¹³. El MSP emite la normativa de Estrategia de Cuidado Obstétrico y Neonatal Esencial (CONE), donde destaca la necesidad de coordinarse entre los servidores de salud obstétricos y neonatales, para reducir la mortalidad materna ¹⁴.

Un embarazo conlleva cambios físicos y psicológicos destinadas en adaptarse a las demandas del nuevo desarrollo humano, siendo graduales pero constantes y se ven influenciadas por factores como la edad materna, gestaciones previas, condición física y pautas dietéticas. Con lo cual, estas alteraciones pueden ser metabólicas, bioquímicas, anatómicas perceptibles, emocionales y de comportamiento. Un ejemplo es la secreción o inhibición de determinadas hormonas a nivel endócrino, esenciales para el desarrollo del feto y el bienestar de la madre ¹⁵.

Cuando una mujer embarazada presenta sangrado vaginal con el cuello uterino cerrado en las primeras 20 semanas de gestación, hay un 60 % de probabilidad de que se pierda tempranamente el feto. La progesterona juega un papel clave al facilitar la implantación, preparar y apoyar la construcción del endometrio y es útil para reducir el sangrado asociado con la implantación, proporcionando un entorno favorable para este proceso, por consecuente, el aumento en la producción de esta hormona tiene un efecto significativo en el músculo liso uterino al suprimir su actividad y contractilidad ¹⁶.

La placenta se considera un órgano endocrino debido a que apoya a la producción de hormonas importantes para un buen desarrollo en la gestación, por ende, cualquier alteración puede tener gran significancia clínica. Existe entre el 10 al 20% de frecuencia de posibilidad de que una mujer embarazada presente una amenaza de aborto a causa de un cambio hormonal, tomando en cuenta que se encuentre influenciado por otros factores de riesgo, no obstante, este porcentaje disminuye a un 5% si es una variante aislada ¹⁵.

Algunos análisis hormonales son fundamentales en la predicción del pronóstico en pacientes con AA, se ha sugerido que la cuantificación de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) puede ser un predictor útil quienes sufren esta complicación tienen niveles séricos más bajos de hCG en comparación con aquellas que no lo presentan. Sin embargo, se ha encontrado que la medición de la fracción β de hCG (β hCG) junto con la progesterona tiene un valor predictivo aún mayor que de estos marcadores de forma individual ¹⁷.

La amenaza de aborto puede atribuirse a los cambios hormonales en la mujer, debido a que la concentración de progesterona inferior a 5 ng/mL tiene un 100% de especificidad para predecir una interrupción del embarazo, mientras que los valores superiores a 20 ng/mL indican una gestación sin complicaciones ¹⁸. Por otro lado, la β -hCG, tiende a aumentar de manera gradual en el 99% de las mujeres, ya que caso contrario se sospecha de una muerte embrionaria temprana ¹⁹.

Según López "et al" ²⁰ un análisis retrospectivo realizado en 245 embarazadas reveló que los niveles de β hCG y progesterona fueron más bajos en pacientes con amenaza de aborto (3 647 mIU/mL y 13,76 ng/mL, proporcionalmente) en comparación con aquellas con un embarazo normal (13 437 mIU/mL y 31,67 ng/mL, correspondientemente) y mujeres con AA que perpetuaron con su gestación (8 492 mIU/mL y 25,47 ng/ml, respectivamente).

De acuerdo con Calle "et al" ²¹ los cambios en el sistema endócrino es la segunda causa de amenaza de aborto, destacando la producción inadecuada de progesterona por parte del cuerpo lúteo. Además, en estudios recientes se ha indicado que valores inferiores a 10 ng/mL no son propios de embarazos intrauterinos normales, en comparación con una gestación ectópica y riesgo de pérdida temprana del feto teniendo niveles inferiores en un 88, 83% respectivamente ²¹.

Por consiguiente, el estudio se plantea la siguiente interrogante ¿Es necesario medir los niveles hormonales en mujeres embarazadas con amenaza de aborto? Dada la frecuencia de este problema gineco-obstetra y las consecuencias previamente expuestas, la relevancia del presente trabajo radica en la posibilidad de establecer un protocolo adecuado para el diagnóstico de esta complicación. Además, se busca proporcionar un marco en donde se

evalúe las posibles causas, considerando las alteraciones hormonales como factor primordial.

El presente estudio de investigación tiene por objetivo principal investigar sobre las alteraciones hormonales en pacientes embarazadas con amenaza de aborto, de esta manera se describen los siguientes acápites:

- Comparar los métodos que son utilizados para la detección hormonal en embarazadas con amenaza de aborto.
- Distinguir los factores de riesgo predisponentes en mujeres embarazadas con amenaza de aborto.
- Analizar la relación entre la concentración sérica de las diferentes hormonas que intervienen como indicador en la amenaza de aborto.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Amenaza de aborto

El término se considera como una de las complicaciones obstétricas con mayor frecuencia que tiende a presentarse en uno de cada cinco embarazos, entre los cuales en un porcentaje de 3% y 16 % termina en aborto. Se caracteriza por el sangrado vaginal antes de la vigésima semana de gestación, pudiendo presentarse contracciones uterinas y expulsión de los productos del embarazo ^{3,22}.

Fisiopatología

Los síntomas con mayor prevalencia son los siguientes: amenorrea, cólicos abdominales, presencia o ausencia de sangrado vaginal, hasta un profundo shock potencialmente mortal durante las primeras 20 semanas de embarazo. En consecuencia, cuando el cuello uterino se dilata, el aborto espontáneo es inevitable, considerando que existe la presencia de factores de riesgos ²³.

Dentro del primer trimestre del embarazo, el sangrado se origina en el útero, el cuello uterino, la vagina o bien puede deberse a causas externas a los genitales. Este sangrado se debe a la implantación trofoblástica que ocurre en el endometrio, por consecuente, es fundamental realizar un estudio físico detallado para determinar el origen. Además, en la mayoría de las ocasiones la causa es una afección menor que no requiere tratamiento ²⁰.

Se caracteriza por una ampliación de la actividad uterina, en donde la progesterona, producida principalmente por el cuerpo lúteo, puede reducir las contracciones uterinas cuando se administra ²⁰. Algunos factores de riesgo para la amenaza de aborto incluyen:

- Edad materna > 35 años
- Primer trimestre de embarazo
- Niveles bajos de progesterona
- Índice de masa corporal materno alto
- Historial previo abortos
- Ser multípara

Etiología

Causas fetales

Generalmente se asocia con anomalías cromosómicas en donde se encuentran las translocaciones robertsonianas, recíprocas e inversiones, provocando casos de pérdida del feto a repetición, por lo tanto, se ha creado como ayuda diagnóstica la realización de un cariotipo que ha permitido identificar la presencia de aneuploidía fetal y trisomías autosómicas como principales causas de aborto ²⁴.

Causas maternas

Dentro del útero de la madre se identifican anomalías congénitas, insuficiencia cervical, sinequias, síndrome de dietilestilbestrol, leiomiomas, patologías a nivel del endometrio como las principales causas de riesgo de aborto. Sin embargo, puede presentarse pielonefritis, infecciones respiratorias, fiebre tifoidea, paludismo, originando un aumento de temperatura alrededor de 39°C, lo que produce actividad uterina, defectos del sistema central nerviosos y circulatorio que a su vez desencadena en la muerte del feto ²⁵.

Tratamiento

No hay una terapia eficaz, si se decide continuar con la gestación, es importante realizar un control semanal hasta que el sangrado se detenga. También es transcendental prestar especial atención al riesgo de parto prematuro, y restricción del crecimiento intrauterino ²⁶.

La recomendación más común es el reposo en cama, aunque no existe evidencia suficiente de que pueda influenciar el embarazo, del mismo modo, se sugiere evitar las relaciones sexuales. Se ha propuesto que la deficiencia de progesterona podría ocasionar abortos, y podría revertirse con el uso de progesterona exógena. No obstante, no hay pruebas suficientes de la efectividad de este tratamiento ²⁶.

La progesterona se recomienda solo en situaciones específicas, como en casos de la falla de fase lútea, abortos reiterados de causa desconocida y en mujeres que han sido tratados con inductores de la ovulación. En estos casos, se utiliza progesterona en forma de inyección intramuscular de 50 mg cada 48 horas, o caproato de hidroxiprogesterona en dosis de 250 mg una vez a la semana hasta las 12 semanas de gestación ²⁶.

Embarazo

También denominado gestación, está definido como el período en donde el embrión se desarrolla dentro del útero o matriz, cuya duración comprende desde la fecundación hasta el momento del parto, es decir, este proceso inicia con la unión de un espermatozoide y el gameto femenino, para formar el óvulo fecundado, que irá cambiando y desarrollándose hasta que tenga la capacidad de vivir fuera del cuerpo de la madre ^{23,27}.

Cambios fisiológicos

Durante el inicio del embarazo existen cambios pulmonares y respiratorios, presentando dilatación de los capilares de las membranas mucosas de la nariz, orofaringe y laringe a partir de la cuarta semana de gestación, de modo que el volumen de reserva inspiratoria disminuye al aumentar el corriente, pero en el tercer trimestre se elevará por una reducción de la capacidad residual funcional. Al llegar a la etapa avanzada, se produce un ascenso diafragmático, dando como resultado una mayor tendencia a generar hipoxia ^{15,33}.

Dentro de los cambios cardiovasculares la presión arterial suele caer al principio del embarazo, mientras que existe un aumento en las extremidades inferiores, debido a la influencia directa del útero sobre las venas y arterias ilíacas, facilitando el desarrollo de edema y venas varicosas. Por otro lado, la prostaciclina y el factor de relajación endotelial causan vasodilatación, como resultado todos estos cambios se compensan con un aumento del gasto cardíaco para satisfacer las necesidades metabólicas fetales ²⁸.

Cambios hormonales

La función del eje hipotalámico-hipofisiario es de suma importancia en el manejo del estado hipermetabólico necesario para el embarazo, tanto en la madre y el feto; además, la placenta contribuye a la liberación y elevación de hormonas hipotalámicas como: la liberadora de gonadotropina (GnRH) y corticotropina (CRH) ¹⁵.

La hipertrofia producida por las lactótopas aumenta el tamaño de la glándula hipófisis por un factor de 3. Durante la gestación, la placenta ayuda a liberar la progesterona y el estrógeno que se secretan desde la semana 16 hasta el parto, cuando se bloquea la producción de estas hormonas y se alcanzan niveles séricos similares a los presentes en las mujeres no embarazadas ²².

Sistema endócrino

Las hormonas se consideran agentes químicos mensajeros que circulan por el torrente sanguíneo, secretadas por glándulas endocrinas, influyendo así en el desempeño de órganos y tejidos, siendo esencial para la regulación de procesos como el crecimiento, desarrollo, metabolismo, reproducción y respuestas al estrés ²⁹.

El hipotálamo es una glándula encargada de recibir la información de diversas partes del cerebro y señales que indican los niveles séricos de diferentes analitos, está en la cima de la jerarquía encargada de la regulación de la secreción hormonal. Posteriormente, tras absorber toda esta información su respuesta es la liberación de un extenso número de hormonas, activando la glándula pituitaria que ocupa el segundo nivel jerárquico ³⁰.

Clasificación de las hormonas

Hormonas esteroides

Se derivan del colesterol, cuya estructura se basa en cuatro anillos de carbono interconectados, su principal característica es la liposolubilidad, lo que facilita su capacidad para atravesar la membrana celular, dirigirse a su órgano diana y llevar a cabo sus funciones, se encuentran aquellas que son liberadas por la corteza adrenal (glucocorticoides y mineralocorticoides), las gónadas (hormonas sexuales masculinas y femeninas) ³¹.

Debido a su naturaleza hidrofóbica, se acoplan a proteínas transportadoras con la finalidad de viajar en la sangre. La acción clásica de estas hormonas se caracteriza por generar efectos de larga duración, pudiendo manifestarse en horas o días. Dentro de sus funciones se destaca la homeostasis hidroelectrolítica, la respuesta al estrés y la función reproductiva ^{32,33}.

Hormonas peptídicas

Se encuentran constituidas por secuencias de aminoácidos, cuya estructura presenta variaciones en longitud y composición dependiendo de la hormona específica, se unen a receptores en la membrana celular, desencadenando eventos intracelulares como la activación de segundos mensajeros; este grupo abarca las biomoléculas liberadas por el hipotálamo, la hipófisis anterior, el sistema digestivo y páncreas ³⁴.

Hormonas monoamínicas

Estas moléculas se derivan de aminoácidos aromáticos individuales, entre los que se incluyen la fenilalanina, tirosina y triptófano, desempeñando un papel crucial en la regulación del estado de ánimo, el sueño, diversas funciones del sistema nervioso. Su desequilibrio puede contribuir a trastornos neuropsiquiátricos, de tal manera que van a incluir hormonas de la médula adrenal con características hidrosolubles, y las tiroideas siendo liposolubles ³³.

Progesterona

Se define como una hormona esteroidea compuesta por 21 átomos de carbono, siendo secretada a nivel de los órganos femeninos internos como son los ovarios, por estimulación de la hormona luteinizante (LH) y el folículo estimulante (FSH), bajo la influencia del sistema hipotálamo-hipofisario. En el caso de ausencia de fecundación, el cuerpo lúteo involuciona, bajan los niveles de progesterona e inicia la menstruación ³⁵.

Si el óvulo es fecundado, el trofoblasto empieza la secreción de biomoléculas importantes que confirma la gravidez de la mujer, como la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) que se envía a la circulación materna y prolonga la vida funcional del cuerpo lúteo. Desde la segunda y tercera semana del embarazo, la placenta que se encuentra en desarrollo empieza a liberar estrógenos y progesterona hasta el parto, con la colaboración de las glándulas suprarrenales del feto ³⁶.

Biosíntesis

La progesterona se produce a partir del colesterol a nivel de las células tecointersticiales y de la granulosa y se lleva a cabo en dos fases:

Formación de pregnenolona

El colesterol que entra en las mitocondrias es convertido a pregnenolona, esta etapa se lleva a cabo mediante la enzima citocromo P450_{11 α 1}, que produce una hidroxilación en la cadena lateral en el C20 y C22, formando el 20,22-dihidroxicolesterol, que posterior a la pérdida de la cadena lateral en la posición C-22 se forma la pregnenolona ³⁷.

Conversión de la pregnenolona a progesterona

La reacción se origina por la enzima 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -hsd), ubicada en el retículo endoplasmático, en donde se genera deshidrogenación del grupo hidroxilo transformándose en un grupo cetónico, después se isomeriza el doble enlace de la posición C5-C6 a C4-C5, dando paso a la formación de la progesterona ³⁷.

Funciones en el embarazo

Después de la fecundación, la progesterona promueve el crecimiento, la diferenciación y el cambio de las células del revestimiento uterino, creando un ambiente favorable para la implantación; por otro lado, reduce las contracciones uterinas, estimula la síntesis de óxido nítrico en el útero y regula la liberación de citoquinas, todas estas acciones contribuyen positivamente en la eficacia del proceso ³⁸.

También tiene una gran participación en la tolerancia inmunológica, al impedir el rechazo de la placenta como un aloinjerto en el útero, mediante el reconocimiento de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad paterno y la inhibición de la actividad de los macrófagos, estas funciones importantes están estrechamente implicadas con la preservación de la viabilidad del feto ^{38,39}.

La acción de la progesterona se debe a la interacción con su receptor intracelular específico, que está codificado por el gen PGR, que a su vez éste va a producir dos isoformas denominadas como PGR-A y PRG-B, siendo estructuralmente similares, con la distinción que el PGR- B tiene una región amino terminal con 164 aminoácidos adicionales, a pesar de esta diferencia ambas desempeñan un papel en la regulación de la expresión de genes diana de la hormona ⁴⁰.

Durante el embarazo, se observa una prevalencia de la isoforma PGR-B, que inhibe la expresión de genes proinflamatorios, contribuyendo a la quiescencia uterina, pero durante la fase de parto se produce un incremento del PGR-A, que promueve la activación de interleucinas asociados a la inflamación, entre ellos IL 6, IL-1B y estimula la expresión del gen GJA1 responsable de producir la conexina 43, una proteína esencial para facilitar las contracciones durante el proceso del alumbramiento ⁴⁰.

También es importante para el sustento exitoso del embarazo, dado que su déficit se relaciona con sangrado vaginal y posible amenaza de aborto en las gestantes, por ello, se recomienda la administración de caproato de 17 hidroxiprogesterona como manera preventiva contra el parto prematuro, aplicable desde la semana 16 a la 36; sin embargo, existe complicaciones en el tratamiento con progesterona debido a que puede incrementar la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus gestacional (DMG) ¹⁵.

La determinación de la concentración de progesterona suele utilizarse para diferenciar entre un embarazo normal y uno ectópico o con complicaciones adicionales, por ende, su déficit en la producción durante la fase transicional de la secreción hormonal entre el cuerpo lúteo gravídico y el trofoblasto podría resultar en la pérdida temprana del feto, por esta razón, se ha establecido que un umbral inferior a 7 ng/mL puede ser indicativo de una amenaza o riesgo de aborto ³⁵.

Tabla 1. Valores de referencia de progesterona en mujeres

Mujer	Concentración de progesterona (ng/mL)
Fase folicular	≤2,7
Fase lútea	3,0-31,4
Posmenopáusicas	≤0,2
1 trimestre	10,25 a 44,0
2 trimestre	19,5 a 82,5
3 trimestre	65,0 a 229,0

Fuente: la información fue tomada de los Anexo N°1

Gonadotropina Coriónica Humana (hCG)

Es una hormona glicoproteíca que posee una masa molar de 39,5 kDa, sintetizada tanto por el tejido trofoblástico y por algunas células malignas, este tipo de biomoléculas gonadotrópicas se caracterizan por ser heterodiméricas, es decir, están formadas por dos subunidades asociadas por enlaces no covalentes, la subunidad alfa que es idéntica para esta clasificación y la beta que es la responsable de la actividad biológica y la especificidad inmunológica ⁴¹.

La beta-hCG es una glicoproteína secretada por las células trofoblásticas embrionarias poco después de la implantación del embrión en el útero, experimenta un incremento en su concentración sérica tras la concepción, convirtiéndola en un indicador eficaz y confiable para la confirmación temprana de la gravidez. Además, se utiliza ampliamente como un parámetro para monitorear el adecuado desarrollo de la gestación, dado que se establece que su nivel debe duplicarse cada 48-72 horas durante las primeras semanas ⁴¹.

La cuantificación de hCG en suero u orina es fundamental para el diagnóstico prematuro del embarazo, la detección de ciertos trastornos gestacionales, como marcador tumoral en la enfermedad trofoblástica, coriocarcinoma, también se considera un indicador de riesgo para la identificación de Síndrome de Down (SD) ⁴¹.

Biosíntesis

La hCG se asocia con la hormona liberadora de gonadotropina placentaria (Gn-RH), en entornos in vitro se libera en intervalos cortos de 11 a 22 minutos. Su producción se ve estimulada por los glucocorticoides y suprimida por el sulfato de dehidroepiandrosterona. Además, el monosulfato de adenosina cíclico (cAMP) y sus análogos incrementan la secreción tanto de la molécula completa como de su fracción alfa (α) ⁴².

La fracción beta de la hCG (gonadotropina coriónica humana) no solo se encuentra en el tejido fetal humano, sino también en diversos órganos como ovarios, testículos y riñones. Su producción se extiende más allá del embarazo, ya que algunos tumores trofoblásticos, tanto benignos como malignos, la sintetizan ⁴².

Funciones en el embarazo

Durante las etapas iniciales de la gestación, la hCG tiende a generar un efecto trófico sobre el cuerpo lúteo, asegurando la producción de progesterona hasta que la placenta sea capaz de sintetizarla, de igual manera, esta hormona puede inhibir la producción de las células T y prevenir la activación anómala de los linfocitos T ante el daño embrionario, por consiguiente, una concentración demasiado baja al principio de la gravidez puede ser indicativo de un posible un aborto espontáneo o un embarazo ectópico ⁴³.

Tabla 2. Valores de referencia de hCG en mujeres embarazadas

Semanas de gestación	Concentración de hCG (mUI/mL)
3	5 a 72
4	10 a 708
5	217 a 8 245
6	152 a 32 177
7	4 059 a 153 767
8	31 366 a 149 094
9	59 109 a 135 901
10	44 186 a 170 409
12	27 107 a 201 165
14	24 302 a 93 646
15	12 540 a 69 747
16	8 904 a 55 332
17	8 240 a 51 793
18	9 649 a 55 721

Fuente: la información fue recuperada del inserto que se encuentra en el Anexo N° 2

Tabla 3. Valores de referencia de β -hCG en mujeres embarazadas

Semanas de gestación	Concentración de β-hCG (mUI/mL)
3	5 a 50
4	5 a 426
5	18 a 5 340
6	1 080 a 56 500
7-8	7 650 a 229 000
9-12	25 700 a 288 000
13-16	13 300 a 254 000
17-24	4 060 a 165 400
25-40	3 640 a 117 000

Fuente: la información fue recuperada del inserto que se encuentra en el Anexo N° 3

Estradiol

Es considerado como el estrógeno con mayor potencia y simple de los seres humanos, que ejerce múltiples acciones sobre la mayoría de los órganos del cuerpo, entre estas funciones se encuentra la protección cardiovascular, atribuida a su influencia en el metabolismo lipídico, su efecto modulador sobre las células endoteliales y la regulación de la presión sanguínea. Con relación a la mujer, estos efectos disminuyen con la llegada de la menopausia, donde los niveles de estradiol decrecen significativamente ⁴⁴.

Biosíntesis

Se sintetiza principalmente en los órganos reproductores femeninos, que también secretan otras hormonas esenciales para mantener el correcto funcionamiento de la sexualidad y la formación del estradiol; por otro lado, se forma a partir de la testosterona influenciada por la aromatasas, considerada una enzima presente en el ovario, testículo, placenta, cerebro, hueso, próstata, tejidos adiposos y glándulas suprarrenales; además, durante los años reproductivos en las mujeres, el mayor porcentaje de este analito es producido por las células granulosas ⁴⁰.

Funciones en el embarazo

La concentración de estradiol al comienzo del embarazo puede reflejar la calidad del folículo dominante, del funcionamiento y evolución del cuerpo lúteo, así como, en mujeres que han sufrido un aborto los niveles son significativamente bajos en comparación con aquellas con una gestación sin complicaciones, a pesar de esto, su uso no es tan extendido como la β -hCG y la progesterona debido a que su eficiencia para predecir el resultado de la gravidez aún no ha sido determinada con precisión ⁴⁰.

Igualmente es crucial en la manifestación de características secundarias, responsable del crecimiento folicular y endometrial, favoreciendo a la implantación del embrión y desarrollo del embarazo; adicionalmente, se ha evidenciado que tiene efectos protectores en los sistemas neurovascular y cardiovascular ⁴⁰.

Tabla 4. Valores de referencia de estradiol en mujeres embarazadas

Semanas de gestación	Concentración de Estradiol (pg/mL)
1-2	210 a 400
3-4	380 a 680
5-8	1 060 a 1 780
9-12	1 650 a 3 120
13-16	2 760 a 6 580
17-20	4 560 a 9 620
21-24	8 260 a 13 650
25-28	10 890 a 14 490
29-32	11 120 a 16 220
33-36	13 930 a 21 160
37-40	13 540 a 26 960

Fuente: la información fue recuperada del inserto que se encuentra en el Anexo N° 4

Diagnóstico de hormonas

Método de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA)

Denominado como ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), es utilizado para detectar y cuantificar sustancias como proteínas, hormonas y virus en distintas muestras biológicas, basado en que los antígenos (Ag) o anticuerpos (Ac) conservan su potencia inmunológica al unirse a una matriz sólida insolubles, tomando en cuenta la interacción que se produce entre ellos (Anexo N° 5) ⁴⁵.

ELISA competitivo

Utiliza un antígeno o anticuerpo de referencia que compite con el presente en la muestra biológica, en este tipo de ensayo se considera que, a una mayor cantidad de analito, se reduce la unión del Ac al fondo de los pocillos a través del Ag o Ac de referencia, resultando en una señal menor, en resumen, la curva detectada es inversamente proporcional a la cantidad de la sustancia de interés presente en la muestra ²⁹.

ELISA directo

Se destaca por ser sencillo para la cuantificación de biomoléculas en muestras biológicas, basado en la unión de los anticuerpos primarios indicados por la enzima al antígeno de interés, en este caso, se adhiere al Ag al fondo de una microplaca y se le agregan Ac específicos, que se combinan con enzimas para detectar el analito requerido ⁴⁵.

ELISA indirecto

En este tipo de ensayo se utiliza un anticuerpo primario, para unirse al antígeno de interés y luego se agrega uno secundario, marcado con una enzima que va a reconocer y unirse al primario y en presencia de un sustrato se genera un producto detectable, este método es útil para la cuantificación de Ac específicos ²⁹.

ELISA tipo sandwich

Utiliza dos anticuerpos específicos que se dirigen a dos regiones diferentes del epítipo, el primero de estos es denominado como “de captura”, se utiliza para inmovilizar el antígeno de interés en una superficie sólida, posteriormente la muestra se incubó con otro marcado con una enzima, este último se une al antígeno formando un "sándwich" para después realizar un lavado, con la finalidad de eliminar las partículas no unidas, finalmente se agrega un sustrato enzimático para generar el producto detectable ²⁹.

Método de radioinmunoensayo (RIA)

La introducción del radioinmunoanálisis, o radioinmunoensayo, representó un notable progreso para la medicina, especialmente en el campo de la endocrinología, debido a que ha sido utilizado para el diagnóstico y tratamiento de trastornos hormonales asociados con el crecimiento, la función tiroidea y fertilidad ⁴⁶.

La reacción se centra en la relación de un anticuerpo no marcado (Ac) y una cantidad conocida de antígeno marcado (Ag*), formando así una interacción entre estos dos complejos denominado (Ag-Ac). Por lo tanto, cuando un Ag aumenta, menor será el número de Ag* que se unirán al Ac, permitiendo establecer una menor relación de radioactividad con la concentración de Ag (Anexo N° 6) ⁴⁶.

Método de inmunoensayo por micropartícula (MEIA)

El inmunoensayo por micropartícula (MEIA), se basa en un ingenioso principio para detectar y medir diversos marcadores biológicos en muestras clínicas. Su nombre deriva del uso de pequeñas esferas, llamadas micropartículas, que actúan como una superficie sólida para capturar complejos antígeno-anticuerpo. Teniendo una gran utilidad para la determinación de varios perfiles como: cardíaco, fertilidad, de cáncer, metabólico, hepático, y tiroideo ⁴⁷.

Se fundamenta por ser un inmunoensayo de tipo sándwich, en donde las micropartículas de látex recubiertas con anticuerpos y la muestra se incuban para que se produzca una mezcla de reacción, después se transfiere una alícuota a la matriz de fibra de vidrio, de tal manera que los anticuerpos marcados con fosfatasa alcalina se unan al complejo, posterior se añade el sustrato Fosfato 4- Metil Umbeliferona (MUP), generando un producto detectable fluorescente denominado metilumbeliferona (MU), que se mide para su cuantificación (Anexo N°7) ⁴⁷.

Método de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA)

El enfoque comparte la misma técnica básica en comparación al ELISA, con la diferencia de que en inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA), se usa una enzima unida al anticuerpo de detección, generando fotones a través de enzimas como la peroxidasa de rábano picante o fosfatasa alcalina que producen luz en lugar de un cambio de color visible (Anexo N° 8) ⁴⁸.

Por lo tanto, en los últimos años el método ha experimentado avances significativos en áreas como la investigación biomédica y el diagnóstico clínico. Comparado con otros métodos analíticos, la luminometría ofrece una alta sensibilidad (1 pg/mL), un amplio rango de detección y la utilización de instrumentación relativamente económica ⁴⁸.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Enfoque de la investigación

El presente trabajo fue de carácter cualitativo, debido a que se realizó una búsqueda bibliográfica sobre las alteraciones hormonales en mujeres embarazadas con amenaza de aborto, donde se analizó los datos con la finalidad de determinar la relación entre los valores hormonales patológicos en base al tema del trabajo, sin fundamentarse en encuestas ni cálculos estadísticos.

Tipo de la investigación

Según el nivel

El presente trabajo fue de tipo descriptivo, pues se analizó la posible relación existente entre los cambios hormonales con la amenaza de aborto, además, se describió los métodos para la determinación de progesterona, estradiol, hCG y β -hCG, de acuerdo con las diferentes técnicas estudiadas.

Según el diseño

Se elaboró un diseño de carácter documental-no experimental, basándose en el análisis de datos de investigaciones obtenidos en la búsqueda bibliográfica, donde no se manipuló ninguna de las variables del estudio.

Según la secuencia temporal

El estudio se encontró dentro de la categoría transversal, puesto que se realizó en un período de tiempo determinado y único, de abril-agosto del 2023, por lo tanto, se presentó un solo grupo de resultados.

Según la cronología de los hechos

Este trabajo fue de tipo retrospectivo, en vista que se analizó los datos de los valores de progesterona, hCG y estradiol en mujeres embarazadas, tomando en cuenta bibliografía publicada hasta 10 años antes de la fecha en que se elaboró el presente proyecto.

Técnica de recolección de datos

En el presente estudio los datos fueron recolectados mediante búsqueda bibliográfica, con la finalidad de la elaboración del marco teórico, para el posterior análisis de información sobre los métodos de laboratorio y generalidades de las hormonas en mujeres embarazadas a fin de determinar un posible indicador de amenaza de aborto.

Población de estudio

La población de estudio abarcó libros, artículos científicos, manuales emitidos por entidades de Salud Pública y casos clínicos que se obtuvo mediante la búsqueda en repertorios que ofrecen información científica y verídica, obteniendo un total de 56 artículos entre ellos: Scielo (8), Pub Med (14), Elsevier (8), Gale Académic (6), ProQuest (5), Google Académico (15) acerca del embarazo y las alteraciones hormonales.

Tamaño de la muestra

Para la obtención de la muestra se utilizó un muestro no probabilístico por conveniencia dado que como autores seleccionamos aquellos artículos, libros, casos clínicos, manuales que permitieron validar la hipótesis planteada con anterioridad. Por ende, la muestra constó de 31 documentos anexados en bases científicas tal como: Elsevier (3), Pub Med (11), Gale Académic (4), Google académico (10) y Scielo (3).

Criterios de inclusión

- Artículos de revistas oficiales como: PubMed, Scielo, Google Académico, Elsevier, Science Direct e Instituciones Públicas.
- Base de datos en diferentes idiomas como español, inglés.
- Trabajos escritos con información actualizada acerca de investigaciones de mujeres embarazadas con amenaza de aborto.
- Insertos de los métodos utilizados para determinar diferentes hormonas considerando como principal la progesterona.

Criterios de exclusión

- Estudios en mujeres con amenaza de aborto, donde no se determine el valor de hormonas como progesterona, hCG y estradiol.
- Fuentes bibliográficas que carezcan de valor científico.

- No se tomará en consideración la información extraída de artículos no publicados en los últimos 10 años.

Método de Estudio

En esta investigación se utilizó el método teórico que permitió el análisis de cada artículo, libro y publicación, extrayendo información valiosa para cimentar el desarrollo del proyecto.

Análisis Documental

Al analizar los artículos científicos, se logró investigar las alteraciones hormonales en pacientes embarazadas con amenaza de aborto, logrando determinar que la progesterona, estradiol, hCG, β -hCG pueden llegar a ser biomarcadores importantes en el desarrollo de la gestación.

- **Métodos Teóricos**

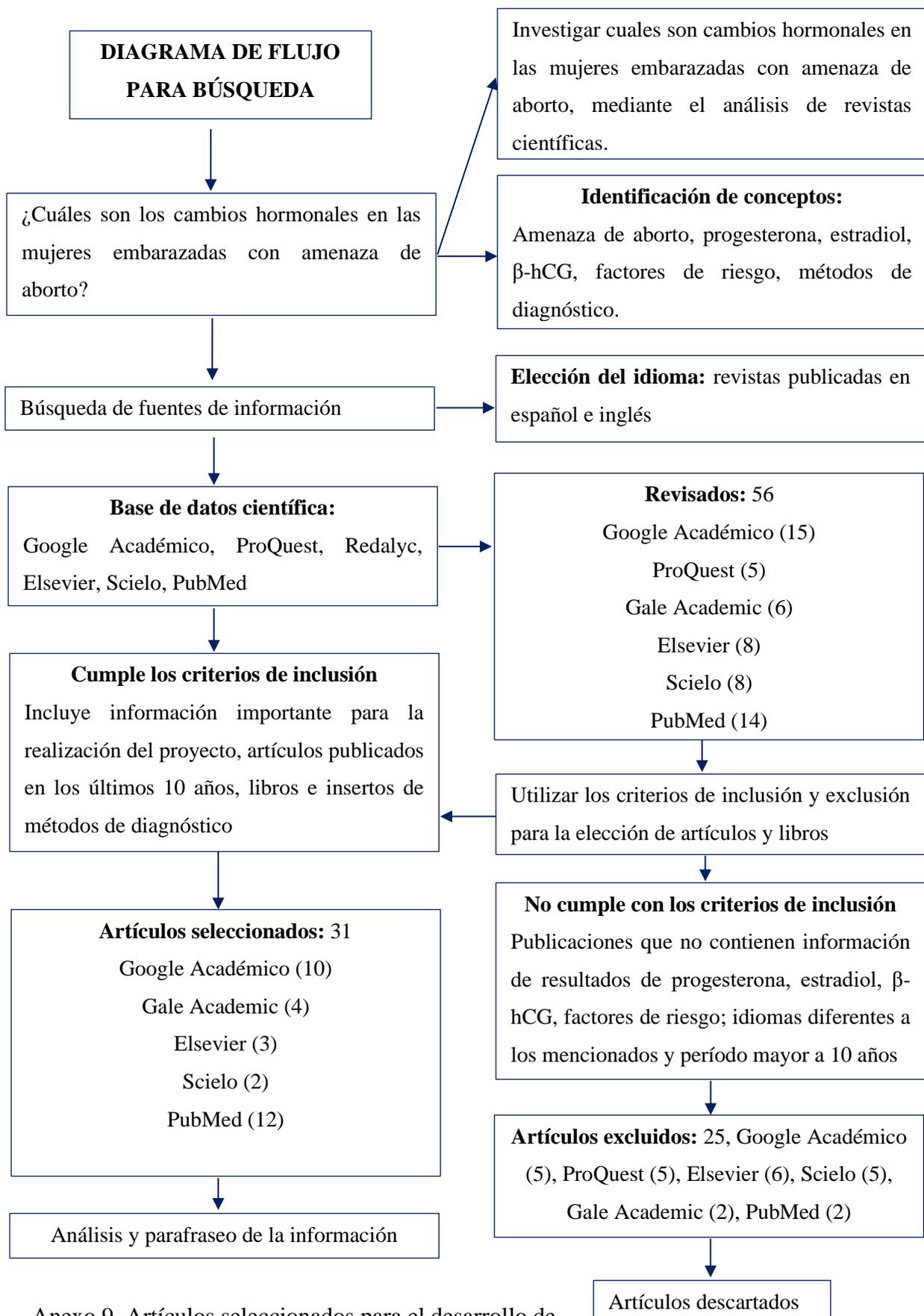
Mediante la revisión de publicaciones científicas, se ha podido comprender los progresos que ha experimentado el tema a lo largo del tiempo, así como la relevancia de la investigación para el futuro.

Consideraciones éticas

Al tratarse de un trabajo de tipo bibliográfico, no existirá conflictos bioéticos, ya que la muestra utilizada no será de origen biológico y tampoco será manipulada, por esta razón este trabajo respetará todas las consideraciones éticas necesarias que requiere una exploración científica.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se describió estrategias de búsqueda bibliográfica con una secuencia siguiendo el diagrama de flujo que se muestra a continuación:



Anexo 9. Artículos seleccionados para el desarrollo de la investigación

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se realizó el respectivo análisis y discusión de los resultados obtenidos según las fuentes bibliográficas revisadas, considerando que la muestra incluyó 31 artículos científicos, categorizados según criterios de inclusión y exclusión, que contienen información relevante considerando los objetivos planteados.

En la tabla 5 se identifica la descripción detallada de artículos científicos referente a los métodos utilizados para la cuantificación de hormonas, destacando su sensibilidad y especificidad.

Tabla 5. Métodos de laboratorio utilizados para la detección hormonal en pacientes con amenaza de aborto

Autor y año	Población (mujeres con amenaza de aborto)	Tipo de Muestra	Método de análisis	Hormonas				Características del método	
				Progesterona	Estradiol	hCG	β-hCG	Sensibilidad	Especificidad
Khalid et al. 2022 ⁴⁹	153	Suero	EIA		X			82%	81%
Sakar et al. 2020 ⁵⁰	106	Suero	ELISA	X				92,1%	44%
Simren et al. 2022 ⁵¹	100	Suero	CMIA	X				87%	92,2%
Elsheikh et al. 2023 ₅₂	50	Suero	RIA			X		95%	98,8%
Ghaedi et al. 2022 ⁵³	8 014	Suero	ELISA	X				73,1%	99,2%
Mansy et al. 2017 ⁵⁴	45	Suero	ELISA				X	79%	85,7%
				X				90,14%	88,76%

Lek et al. 2017 ⁵⁵	119	Suero	CLIA	X		65,7%	92%	
Ku et al. 2015 ⁵⁶	119	Suero	CMIA	X		77%	88%	
Yalçin et al. 2015 ⁵⁷	42	Suero	CLIA		X	67%	78%	
Osmanağaoğlu et al. 2014 ¹⁶	77	Suero	CLIA	X		96%	75%	
						X	87%	80%
Friis et al.2020 ⁵⁸	203	Suero	ELISA	X		95%	74%	
						X	93%	89%
					X		84%	93%
Deng et al. 2022 ⁴³	71	Suero	CLIA		X	83%	80%	
Kadam et al. 2019 ⁵⁹	36	Suero	ELISA	X		83,8%	91,1%	

EIA: inmunoensayos enzimáticos, ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima, RIA: radioinmunoensayo, CMIA: inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas, CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia

Análisis

En la tabla 5, se realizó un análisis comparativo de los métodos más utilizados para la determinación hormonal como: EIA, ELISA, RIA, CLIA, CMIA, además de tomar en cuenta su característica al momento de determinar hormonas que sirven como indicadores de una amenaza de aborto como progesterona, estradiol, hCG y β -hCG, determinando que ELISA tiene una mayor utilidad en ensayos clínicos.

Discusión

Khalid “et al”⁴⁹ informa que los niveles medios de estradiol sérico (E2) en mujeres con embarazo viable (150,49 ng/mL) fueron significativamente más altos en comparación al grupo de aborto (9,96 ng/mL), con un valor de corte de 47,9 ng/mL, todos estos datos fueron determinados mediante un ensayo inmunoenzimático (EIA), arrojando una sensibilidad de 82 % y especificidad del 81%. Mientras Deng “et al”⁴³ utiliza un método quimioluminiscente (CLIA) con un valor de corte de diagnóstico de 576 pg/mL, obteniendo un 80% de especificidad y 83% de sensibilidad durante 7 a 9 semanas identificaron al grupo abortista.

Deng “et al”⁴³ muestra en su estudio que la combinación de las hormonas séricas como el estradiol y la progesterona (P4) dieron un rendimiento diagnóstico del 0,87; tomando como recomendación que se puede utilizar hasta la novena semana de gestación para diferenciar las posibilidades de embarazo normal y amenaza de aborto dentro del primer trimestre. Además, la probabilidad del diagnóstico fue superior al 92.9% al emplear marcadores combinados de E2 con P4, entre las 7 y 9 semanas de gestación. Al contrario, lo que dice el estudio de Osmanağaoğlu “et al”¹⁶, la combinación de β -hCG y progesterona no aportan una significancia en el aumento de sensibilidad en el diagnóstico.

Sakar “et al”⁵⁰ en su investigación se destaca que el nivel de corte de progesterona para diagnóstico de embarazos viables fue de 10,7 ng/mL, utilizando como método de medición el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), siendo sensible y específico en un porcentaje de 92,1 %, 44% respectivamente. Por consiguiente, la única medición de los niveles de progesterona sérica dentro del primer trimestre es útil para distinguir y predecir gestaciones viables de los no viables.

Simren “et al”⁵¹ utilizó en su estudio como método de medición tecnología de inmunoensayo de micropartículas (CMIA), dentro de su muestra, el 77% tuvo un embarazo viable y el 23% fue no viable, con un valor de corte de progesterona sérica de 10,2 ng/mL se obtuvo una sensibilidad del 87 % y especificidad del 92,2 %, siendo un resultado estadísticamente significativo. Por lo que concierne a Kadam “et al”⁵⁹ la progesterona fue medida por ELISA, presentando como valor de corte de 10,08 ng/ml, 83,8% sensible y 91,1% específico para el diagnóstico de una gestación viable.

Por otro lado, Ghaedi “et al”⁵³, señalan que los niveles normales de la progesterona oscilan entre 3,2 – 25 ng/mL. Dentro de su estudio se analizaron los rendimientos de esta hormona en cuatro rangos distintivos: < 6,3; 6,3–12,6; 12,7–19,9 y 20–25 ng/mL. Para la detección de una amenaza de aborto, con una concentración inferior a 6,3 ng/mL se obtuvo una sensibilidad del 73,1% y especificidad del 99,2%.

Elsheikh “et al”⁵² menciona que el hCG-RIA, es altamente sensible con el 95%, lo que facilita la detección de concentraciones extremadamente bajas del analito en el suero humano, también demuestra una especificidad del 98,8 %, lo que contribuye a una mayor eficacia en la precisión de los resultados al momento de cuantificar esta biomolécula.

De igual importancia, Yalçın “et al”⁵⁷ proporciona como información que los niveles de β -hCG se encontraron significativamente bajos en el grupo con amenaza de aborto espontáneo siendo sensible en un 67% y específico 78%, utilizando el método CLIA como técnica de diagnóstico, afirmando que la reducción de los niveles de β -hCG se debe a la disminución de la producción hormonal de la placenta.

La tabla 6 proporciona una descripción detallada de artículos científicos, relacionados con los factores de riesgo predisponentes que pueden dar lugar a un aumento en el riesgo del término temprano del embarazo, destacando entre estas causas la edad gestacional, y materna, el estilo de vida y enfermedades asociadas.

Tabla 6. Factores de riesgo predisponentes en mujeres con amenaza de aborto

Autor y año	Muestra (mujeres con amenaza de aborto)	Crónicos	Agudos	Físicos	Exógenos
Chulluncuy S. 2020 ⁶⁰	86	Enfermedad tiroidea	Infección de las vías urinarias (IVU)	Edad materna <25 años	- Alcohol - Tabaco
López et al.2020 ⁶¹	100	-	Citomegalovirus	- Alteraciones cromosómicas - Edad materna >35 años	Cafeína
Rodríguez et al.2020 ⁶²	109	-	Infección vaginal	Edad gestacional dentro del primer trimestre	- Cafeína - Tabaco
Iza et al.2022 ⁶³	34	-	Vaginosis bacteriana	- Obesidad, sobrepeso - Edad materna <20 años	Tabaco
Hernández et al.2022 ⁶⁴	245	Hipertensión	IVU	Actividad física brusca	Tabaco
Patiño et al.2021 ⁶⁵	241	Diabetes	-	Edad gestacional entre 8 y 11 semanas	-
Silva et al.2020 ⁶⁶	44	Hipertensión	Citomegalovirus	- Polimorfismos genéticos - Edad materna >35 años	Tabaco
Sunil et al.2020 ⁶⁷	40	-	IVU	Estrés	-

Análisis

Conforme se detalla en la tabla 6, se han identificado los principales factores de riesgo de amenaza de aborto, siendo la edad materna inferior a 25 años y superior a 35, así como una edad gestacional dentro del primer trimestre. Además, en el apartado físico y exógeno se destaca la influencia del consumo de cafeína, tabaco, esfuerzo físico y obesidad. Por otro lado, se presenta enfermedades crónicas como hipertensión, patologías de carácter agudo recalcando la IVU, infecciones vaginales y citomegalovirus.

Discusión:

La edad materna es un factor de riesgo para las alteraciones en el embarazo, según la investigación de Patiño ⁶⁵ las mujeres menores a 25 años son propensas a experimentar amenazas de aborto, coincidiendo con la mayoría de los autores citados, salvo López “et al” ⁶¹ y Silva “et al” ⁶⁶, quienes indican que la edad avanzada de la paciente mayor a 35 años, también constituyen una variable relevante.

De acuerdo con Chulluncuy ⁶⁰ la IVU se rige como la principal causa gineco-obstetras de amenaza de aborto, representando un 95%, ya que, como menciona Samaniego “et al” ⁶⁸ la proximidad de la uretra femenina al ano aumenta la posibilidad de colonización de bacilos gramnegativos en el área genital, dando lugar al desarrollo de esta infección, además durante el embarazo, el aumento del tamaño del útero y las venas ováricas obstaculizan el drenaje de la vejiga, produciendo una IVU persistente.

En palabras de Samaniego “et al” ⁶⁸ la bacteriuria asintomática en el embarazo tiene una frecuencia de 2-7%, dependiendo del grupo étnico, la situación socioeconómica y paridad, además este porcentaje aumenta gradualmente desde 0,8% durante la semana 12 hasta alcanzar el 1.9% al final del tercer trimestre. Este hallazgo concuerda con la investigación realizada por Iza “et al” ⁶³ quien informa que aproximadamente el 5-10% de las mujeres presentan más de 100 000 colonias de bacterias por mililitro de orina en el primer tercio de la gestación, provocando un parto prematuro en el 95% de los casos.

López “et al” ⁶¹ indica que las alteraciones cromosómicas, como triploidías, trisomías autosómicas y translocaciones equilibradas, ocasionan un 50% de los abortos espontáneos en el primer trimestre y un 20% en el segundo trimestre de la gestación, respectivamente.

De igual manera Silva “et al”⁶⁶ destaca que el polimorfismo genético causado por la presencia del alelo HLA-A*34, es un factor de riesgo identificado en el 55% de las mujeres en su investigación.

Como argumenta Iza “et al”⁶³, las infecciones vaginales son frecuentes en el embarazo, generando un desequilibrio en la microbiota, dando como resultado el aumento de agentes patógenos tales como *Gardnerella vaginalis*. este microorganismo responsable de la vaginosis bacteriana, la cual se asocia a una amenaza de aborto con un 26%. Por su parte, Rodríguez “et al”⁶² reveló que un 29,36% de las mujeres embarazadas tuvieron riesgo en relación con candidiasis vaginal.

El citomegalovirus (CMV), perteneciente a la familia de los herpesvirus, presenta generalmente infecciones asintomáticas en personas sanas, no obstante, puede convertirse en un problema de salud para aquellos con un sistema inmunológico debilitado, además de recién nacidos, personas con VIH/SIDA, receptores de trasplantes de órganos y mujeres embarazadas. Silva “et al”⁶¹ destaca el citomegalovirus con un 65% de incidencia de amenaza de aborto.

De acuerdo con Patiño “et al”⁶⁵, la tensión arterial elevada puede ocasionar problemas en el embarazo, llegando incluso la pérdida del feto en casos de complicaciones más severas como la preclamsia. Esta información se respalda con los hallazgos de Hernández “et al”⁶⁴, quienes identifican la hipertensión como un factor de riesgo en un 29,8% de los casos y preclamsia en un 4%.

El peso materno y la amenaza de aborto mantienen una relación significativa según las recientes investigaciones, como la de Patiño “et al”⁶⁵ que resalta una probabilidad del 45% de pérdida del feto en mujeres con un peso mayor al recomendado, destacando en su investigación sobrepeso (31,3 %) y obesidad grado I (13%). De la misma manera Iza “et al”⁶³ concuerdan con estos hallazgos, añadiendo que el índice de masa corporal (IMC) menor a 18,5 es otro factor predisponente.

Según menciona Chulluncuy⁶⁰ el consumo de tabaco es un factor de riesgo altamente relevante, provocando el 45% de casos de amenaza de aborto. Este dato coincide con la

investigación de Hernández “et al”⁶⁴ que reporta un porcentaje del 35,78% y recalca la ingesta diaria mayor a 200g de cafeína como otra variable. Además, Hernández “et al”⁶⁴ resalta que el ejercicio intenso conlleva a un aumento del flujo sanguíneo hacia los músculos y corazón, disminuyendo en el útero, por ende, en su estudio se describió que las mujeres con un trabajo mayor a 70 horas semanales pueden sufrir una pérdida fetal.

En la tabla 7 se presenta una descripción detallada de artículos científicos sobre los niveles hormonales de progesterona, estradiol, hCG y β -hCG en mujeres propensas a un riesgo de aborto

Tabla 7. Promedio de la concentración hormonal sérica en pacientes con amenaza de aborto

Autor y Año	Pacientes con amenaza de aborto	Edad gestacional en semanas	Hormonas			Concentración Media
			Progesterona	β -hCG	Estradiol	
Li et al. 2021 ⁶⁹	50	4				347,96 pg/mL
		5				554,08 pg/mL
		6			X	667,78 pg/mL
		7				728,14 pg/mL
Xu et al. 2017 ⁷⁰	34	6-8			X	809 pg/mL
				X		7899 mUI/mL
Deng et al. 2022 ⁴³	71	7-9	X			13,07 ng/mL
				X		10700 mUI/mL
					X	1209 pg/mL
Gong et al. 2024 ⁷¹	12	4-12	X			12 ng/mL

Khalid et al. 2022 ⁴⁹	81	6-12	X	907 pg/mL
Salas et al. 2021 ⁷²	43	7-12	X	6850 mUI/mL
Chaparro 2019 ⁷³	96	8-12	X	13,76 ng/mL
			X	6647 mUI/mL
Saleh et al. 2020 ⁷	200	8-12	X	25,14 ng/mL
			X	7950 mUI/mL
Izurieta M. 2016 ⁷⁴	15	<12	X	13,18 ng/mL
Ayala et al. 2018 ⁷⁵	127	5-13	X	17,68 ng/mL
Mansy et al. 2017 ⁵⁴	45	5-13	X	13,2 ng/mL
			X	10450 mUI/mL
Xu et al. 2019 ⁷⁶	80	6-13	X	14.9 ng/mL
			X	12026 mUI/mL

Análisis

En la tabla 7, se analizó la media de los niveles séricos hormonales de β hCG, estradiol y progesterona, según los hallazgos investigativos de campo, en donde se observó concentraciones notablemente bajas de los tres analitos en mujeres que sufrieron una amenaza de aborto en comparación con aquellas cuyos embarazos transcurrieron sin complicaciones.

Discusión

De acuerdo con Ayala “et al”⁷⁵ la progesterona desempeña un papel crucial en el estado de gravidez, al contribuir en la conservación del endometrio y la implantación del óvulo, en su estudio se demostró que, entre las 5 y 13 semanas, el nivel sérico medio en pacientes con en

un embazo relativamente normal fue de 28,6 ng/mL en comparación a aquellas con amenaza de aborto cuyo valor fue de 17,68 ng/mL. Además, dentro de este último grupo los porcentajes relacionados con la concentración de esta hormona fueron los siguientes: < 14 ng/mL (42,5%), 14-25 ng/mL (37,5%) y > 25 ng/mL (20%), con esto se evidencia que, a un menor valor del analito aumenta el riesgo.

Chaparro ⁷³ sostiene que los bajos niveles de progesterona pueden indicar una posible interrupción del embarazo, sin embargo, destaca la importancia de otros marcadores séricos, por lo cual, su investigación se enfocó en estudiar dicho analito en conjunto con la β hCG en mujeres con una edad gestacional entre 8-12 semanas. Los resultados fueron relativamente disminuidos en ambas hormonas, con valores de progesterona de 13,76 ng/mL y β hCG de 6647 mUI/mL, en comparación a una gestación intrauterina normal donde las concentraciones fueron 31,67 ng/mL y 13437 mUI/mL respectivamente.

Por otro lado, Khalid “et al” ⁴⁹ indica que los niveles medios de estradiol en el primer trimestre la gestación normal fue de 1950,49 pg/mL, no obstante, en el 10 % de los sujetos perteneciente al grupo con riesgos de aborto, se registraron valores inferiores a 907 pg/mL y en el 75% por debajo de 358 pg/mL. Por consiguiente, las concentraciones bajas podrían provocar alteraciones en mecanismos como la remodelación endometrial, angiogénesis de las vellosidades placentarias y tolerancia inmune materna a través de un aumento de las células reguladoras T, lo que podría resultar en la pérdida del feto.

De acuerdo con Izurieta ⁷⁴ investigó a 30 pacientes, dividiéndolas en dos grupos, el primero estuvo conformado por 15 mujeres con amenaza de aborto y el segundo incluía a 15 con un embarazo normal. Los resultados mostraron que, en el primer caso los niveles fueron relativamente bajos con un mínimo, máximo y media de 4,00 ng/mL, 39,10 ng/mL, 13,18 ng/mL respectivamente; por otro lado, en el segundo caso las concentraciones fueron 13,20 ng/mL, 49,70, ng/mL y 33,15 ng/mL correspondientemente. Estos datos concuerdan con los de Gong “et al” ⁷¹ quien señala que una concentración de esta hormona inferior a 12 ng/mL puede ser un biomarcador de riesgo de aborto.

Saleh “et al” ⁷, llevó a cabo un análisis comparativo de los biomarcadores, progesterona y β -hCG, como herramienta diagnóstica de amenaza de aborto, en donde menciona que la

segunda hormona posee una mayor utilidad al presentar una media significativamente baja de 7950 mUI/mL, en contraste con un embarazo normal (112253 mUI/mL), demostrando una sensibilidad del 100 % y especificidad del 98,2 %. Por otro lado, en el primer analito mencionado se destaca con porcentajes de 83% y 89% respectivamente.

Li “et al”⁶⁹ comenta que los niveles de β -hCG y estradiol, experimentan variaciones semanales durante la gestación, un aspecto que la mayoría de los estudios previos no tuvieron en consideración, indicando que, al combinar ambos análisis la predicción del resultado tiene una mejor precisión. Las mujeres que experimentaron una amenaza de aborto presentaron niveles bajos de estradiol a diferencia de los embarazos normales, teniendo como resultado valores de 347,96 pg/mL, 554,08 pg/mL, 667,78 pg/mL, 728,14 pg/mL para la 4ta, 5ta, 6ta y 7ma semana respectivamente, evidenciando que la determinación de estas hormonas son una herramienta valiosa en la evaluación del resultado de la gravidez.

Xu “et al”⁷⁰, menciona que el estradiol juega un papel crucial en el desarrollo del útero y la placenta durante la gestación; por ende, en su investigación divide a las pacientes en dos grupos, A (amenaza de aborto) y B (embarazo normal). En el primer conjunto la media obtenida fue de 809 pg/mL, mientras que en el segundo fue de 1193 pg/mL, indicando un valor disminuido en el grupo A, esto sugiere una mayor probabilidad de riesgo en presencia de concentraciones bajas. Deng “et al”⁴³ respalda esta premisa demostrando en su análisis niveles reducidos alrededor de 1209 pg/mL.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- Se logró determinar que existen diversos métodos para detectar y cuantificar hormonas en mujeres con amenaza de aborto cuya elección se rige por consideraciones de sensibilidad, especificidad y rendimiento diagnóstico, por ende, se prefirió ELISA por su facilidad de uso y automatización, por otra parte, RIA tuvo una menor utilidad debido a su precio elevado; sin embargo, existe un mejor rendimiento en comparación a MEIA y CLIA, además, la progesterona y hCG presentaron una buena exactitud diagnóstica en las técnicas mencionadas.
- A través de la evaluación de resultados se dividió los principales factores de riesgo de amenaza de aborto en cuatro grupos: el primero abarcó enfermedades crónicas como hipotiroidismo, diabetes e hipertensión; el segundo comprendió patologías agudas entre ellas infección de vías urinarias y vaginales, el tercero incluyó factores físicos donde se destacó la edad materna inferior a 25 o superior a 35 años, etapa gestacional dentro del primer trimestre, obesidad, alteraciones cromosómicas y en el cuarto se describió componentes exógenos como el consumo de tabaco y cafeína.
- Se concluyó que el estradiol y β -hCG tienen niveles inferiores a los de referencia, caso contrario la progesterona a pesar de poseer concentraciones dentro de los niveles esperados, siguen siendo significativamente bajos en comparación a los encontrados en un embarazo normal, por ende, la detección temprana y el seguimiento de estos analitos son esenciales para identificar posibles complicaciones y tomar medidas preventivas que resguarden la salud tanto de la madre y del feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo, incompleto, diferido y recurrente [Internet]. 1a ed. Vol. 1. Quito: Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2019 [citado el 25 de enero de 2024]. 24–32 p. Disponible en: https://www.hgdz.gob.ec/wp-content/uploads/biblioteca/GUIA_PRACTICA_CLINICA/GPC%202013/gpc_guia_a_borto_espontaneo_incompleto_19_feb_2014.pdf
2. Akpan UB, Akpanika CJ, Asibong U, Arogundade K, Nwagbata AE, Etuk S. The Influence of Threatened Miscarriage on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study in a Nigerian Tertiary Hospital. *Cureus* [Internet]. el 21 de noviembre de 2022; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/118345-the-influence-of-threatened-miscarriage-on-pregnancy-outcomes-a-retrospective-cohort-study-in-a-nigerian-tertiary-hospital>
3. Secretaría de Salud de México. Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia de la paciente con amenaza de aborto en el primer y segundo nivel de atención. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. [Internet]. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, editor. México: CENETEC; 2020 [citado el 26 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-026-20/ER.pdf>
4. Romero M, Gomez Ponce de Leon R, Baccaro LF, Carroli B, Mehrtash H, Randolino J, et al. Abortion-related morbidity in six Latin American and Caribbean countries: findings of the WHO/HRP multi-country survey on abortion (MCS-A). *BMJ Glob Health* [Internet]. el 20 de agosto de 2021;6(8). Disponible en: <https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2021-005618>
5. Okawa S, Hosokawa Y, Nanishi K, Zaitsumi M, Tabuchi T. Threatened abortion, threatened premature labor, and preterm birth during the first state of emergency for <sc>COVID</sc> -19 in 2020 in Japan. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [Internet]. el 25 de mayo de 2022;48(5):1116–25. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.15203>
6. Al-Memar M, Vaulet T, Fourie H, Bobdiwala S, Farren J, Saso S, et al. First-trimester intrauterine hematoma and pregnancy complications. *Ultrasound in Obstetrics &*

- Gynecology [Internet]. el 31 de abril de 2020;55(4):536–45. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.20861>
7. Saleh M, Ahmed abdalla, Galal S. Serum progesterone and serum b-HCG levels in first trimester threatened abortion. Al-Azhar International Medical Journal [Internet]. el 1 de septiembre de 2020;1(3):248–51. Disponible en: <https://aimj.researchcommons.org/journal/vol1/iss9/13>
 8. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Budak A. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes. Ginekol Pol [Internet]. el 29 de abril de 2019;90(4):195–200. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/59963
 9. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. N Engl J Med [Internet]. el 9 de mayo de 2019 [citado el 25 de enero de 2024];380(19):1815–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067371/>
 10. Reyes G. Factores de riesgo materno que inciden en la amenaza de aborto en gestantes. Hospital básico manglaralto, santa elena, 2022 [Internet]. [Santa Elena]: UNIVERSIDAD ESTATAL PENÍNSULA DE SANTA ELENA; 2022 [citado el 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.upse.edu.ec/bitstream/46000/9587/1/UPSE-TEN-2023-0030.pdf>
 11. Gutiérrez Rodríguez A, Camacho Arroyo I. Papel del factor de bloqueo inducido por progesterona (PIBF) en embarazo y cáncer. TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas [Internet]. agosto de 2016 [citado el 24 de enero de 2024];19(2):109–15. Disponible en: <http://tip.zaragoza.unam.mx/index.php/tip/article/view/112>
 12. Menéndez Guerrero GE, Navas Cabrera I, Hidalgo Rodríguez Y, Espert Castellanos J. El embarazo y sus complicaciones en la madre adolescente. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2017 [citado el 19 de enero de 2024];38(3):333–42. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=
 13. Taiano González VA. ACUERDO MINISTERIAL No. –MIES-2021-013 [Internet]. 2021 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.inclusion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/03/MIES-2021-013-de-15-de-marzo-de-2021.pdf>
 14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Norma para el Cuidado Obstétrico y Neonatal Esencial (CONE) en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Dirección Nacional de

- Normatización-MSP, editor. Quito; 2017 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Norma-Cone-digital-27-05-14.pdf>
15. Carrillo Mora P, García Franco A, Soto Lara M, Rodríguez Vásquez G, Pérez Villalobos J, Martínez Torres D, et al. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Revista de la Facultad de Medicina* [Internet]. el 10 de enero de 2021 [citado el 18 de enero de 2024];64(1):39–48. Disponible en: http://revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=1379:cambios-fisiologicos-durante-el-embarazo&Itemid=79
 16. Osmanağaoğlu MA, Karahan SC, Aran T, Güven S, Turgut E, Menteşe A, et al. The Diagnostic Value of β -Human Chorionic Gonadotropin, Progesterone, and Ischemia-Modified Albumin and Their Combined Use in the Prediction of First Trimester Abortions. *Int Sch Res Notices* [Internet]. el 1 de julio de 2014;2014:1–5. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/846531/>
 17. Ordóñez G. Amenaza de aborto en el primer trimestre y sus complicaciones en la emergencia [Internet]. [Guayaquil]: Universidad De Guayaquil; 2016 [citado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.ug.edu.ec/server/api/core/bitstreams/16412a09-406e-4759-94f9-8505a3805287/content>
 18. Avendaño Reyes JP, Arévalo Barba TL. Niveles De Progesterona Y Amenaza De Aborto En Pacientes Que Cursan El Primer Trimestre De Gestación En El Hospital José Carrasco Arteaga. *Panorama Médico* [Internet]. septiembre de 2014 [citado el 9 de abril de 2024];8(2). Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/02c9c9f8-cedd-4a5f-9e4c-72bb677e0795/content>
 19. Torres M, Urrego M. Hemorragias durante el primer trimestre del embarazo: revisión narrativa. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. septiembre de 2022 [citado el 9 de abril de 2024];90(7). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412022000700006
 20. López Butanda V, Miranda Vega AL. Amenaza de Aborto: Artículo de revisión. *Hospital Beneficencia Española de Puebla* [Internet]. 2018 [citado el 10 de abril de

- 2024]; Disponible en: https://www.beneficenciaespanola.com.mx/wp-content/uploads/2016/07/Articulo_amenaza_de_aborto_pdf.pdf
21. Calle A, Loza H, Orbea M, Caizabanda M. Amenaza de aborto y evaluación de los niveles de progesterona. *Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2015 [citado el 15 de abril de 2024];2. Disponible en: <https://drandrescalles.com/wp-content/uploads/2020/10/2005-REV-FESGo-VOL.-XII-2-ABORTO-Y-NIVELES-DE-PROGESTERONA.pdf>
 22. Carrizo E, Domini J, Quezada RYJ, Serra SV, Soria EA, Miranda AR. Variaciones del estado cognitivo en el puerperio y sus determinantes: una revisión narrativa. *Cien Saude Colet* [Internet]. agosto de 2020;25(8):3321–34. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000803321&tIng=es
 23. Carvajal Cabrera JA, Barriga Cosme MI. *Manual Obstetricia y Ginecología* [Internet]. Décima. 2019 [citado el 22 de enero de 2024]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2019/03/Manual-Obstetricia-y-Ginecologia-2019.pdf>
 24. Torres MS, López AC, Martínez AB, Gómez DG, Rosado LAM. El estudio citogenético en el manejo de las parejas con aborto habitual en Cuba. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. el 5 de enero de 2021 [citado el 25 de enero de 2024];46(3). Disponible en: <https://revginacobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/648/618>
 25. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de asistencia Práctica* Prenatal control of normal pregnancy . *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 2018 [citado el 25 de enero de 2024];61(5). Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v61-2018/n5/GAP_Control%20prenatal%20del%20embarazo%20normal_6105.pdf
 26. Aramburu N. Amenaza de aborto [Internet]. [Abancay]: UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE LOS ANDES; 2017 [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.utea.edu.pe/bitstream/utea/53/1/Amenaza%20de%20aborto.pdf>
 27. Ministerio de Sanidad SS e I. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio [Internet]. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, editor. 2018 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_533_Embarazo_AETSA_compl.pdf

28. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Trastornos hipertensivos del embarazo [Internet]. 2a ed. Vol. 1. Quito, Ecuador: Dirección Nacional de Normatización - MSP; 2017 [citado el 26 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Trastornos-hipertensivos-del-embarazo-con-portada-3.pdf
29. Casals G, Ferrer Costa R, Urgell Rull E, Escobar-Morreale HF, Argente J, Sesmiolo G, et al. Recomendaciones para la medición de esteroides sexuales en la práctica clínica. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio* [Internet]. el 11 de abril de 2023;4(1):61–9. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2022-0121/html>
30. Stuart IF. Glándulas endocrinas: Secreción y acción de las hormonas. En: *Fisiología humana* [Internet]. Decimoquinta. Ciudad de México: INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.; 2021 [citado el 27 de enero de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3384§ionid=281681116>
31. Pisarev MA, Suescun MO, Juvenal GJ. *FISIOPATOLOGIA ENDOCRINA: Bioquímica y Métodos Diagnósticos* [Internet]. 2a ed. Vol. 1. Química Montpellier S.A.; 2020 [citado el 27 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/ENDO2.PDF>
32. Almaraz NA, Prieto GA, Valdez Rodríguez H, Camacho Arroyo I, Saqui Salces M, Villamar Cruz O, et al. ¿Cómo actúan las hormonas esteroides? *Educación Química* [Internet]. el 25 de agosto de 2018;14(4):196. Disponible en: <http://revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/66226>
33. Azkona Mendoza G, Beitia Oyarzabal G, Muñoz Culla M. Sistema Neuroendocrino. En: *Fundamentos de neurociencia Conductual* [Internet]. 1a ed. Euskal Herriko Unibertsitatea; 2018 [citado el 27 de enero de 2024]. Disponible en: https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/58165/mod_resource/content/4/UNIDAD%204.%20Sistema%20Neuroendocrino.pdf
34. Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires. *Bioquímica endocrinológica. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* [Internet]. 2018 [citado el 27 de enero de 2024];52(2):261–3. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/535/53568432008/html/>

35. Feito Sancho J, Pérez Sahagún P, Feito Sancho L. Cambios fisiológicos en el embarazo y sus implicaciones anestésicas: Esquema. *Revista Electrónica AnestesiaR* [Internet]. el 2 de junio de 2021 [citado el 25 de enero de 2024];13(5). Disponible en: <https://revistaanestesar.org/index.php/rear/article/view/915>
36. Cali Adriano MP, Baños Morejón L, Chiriboga Carrillo JP, Salcán Lemache AM. Uso de progesterona en amenaza de parto pretérmino. *RECIAMUC* [Internet]. el 4 de mayo de 2022;6(2):227–34. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/856>
37. Olvera Sánchez S, Esparza Perusquía M, Flores Herrera O, Urban Sosa VA, Martínez F. Aspectos generales del transporte de colesterol en la esteroidogénesis de la placenta humana. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* [Internet]. el 27 de junio de 2019;22. Disponible en: <http://tip.zaragoza.unam.mx/index.php/tip/article/view/180>
38. Barrera D, Avila E, Díaz L. Papel inmunológico de la progesterona en el mantenimiento del embarazo. *Revista de investigación clínica* [Internet]. 2017 [citado el 27 de enero de 2024];59(2):139–45. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762007000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
39. Chabbert Buffet N. Moduladores del receptor de la progesterona. *EMC - Ginecología-Obstetricia* [Internet]. 2019;45(4):1–12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1283081X09707799>
40. Castellanos AE, Hernández García J, Vázquez Martínez ER, . Papel de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina en la función del miometrio durante el embarazo y el trabajo de parto. *Revista Perinatología y Reproducción Humana* [Internet]. el 18 de abril de 2023 [citado el 27 de enero de 2024];37(1):31–8. Disponible en: https://www.perinatologia.mx/frame_esp.php?id=55
41. Melchor Rodríguez A, Zúñiga Rosales Y, Zulueta Rodríguez O, Hernández Pérez L, López Cisnero R. Purificación y caracterización de gonadotropina coriónica humana para uso diagnóstico. *Revista Cubana de Química* [Internet]. 2019 [citado el 28 de enero de 2024];31(2). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4435/443559859006/html/>
42. Velázquez N. La hormona gonadotrofina coriónica humana. Una molécula ubicua y versátil. Parte I. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2014 [citado el 29 de enero de

- 2024];74(2):122–33. Disponible en:
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322014000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
43. Deng W, Sun R, Du J, Wu X, Ma L, Wang M, et al. Prediction of miscarriage in first trimester by serum estradiol, progesterone and β -human chorionic gonadotropin within 9 weeks of gestation. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. el 10 de diciembre de 2022;22(1):112. Disponible en:
<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-021-04158-w>
44. Aguillón Osma J, Bedoya Blandón ÁM, Loango Chamorro N, Landázuri P. Niveles de estradiol en niños y jóvenes y su relación con género, edad, presión arterial, lípidos plasmáticos y polimorfismo XbaI del receptor de estrógenos. *Biosalud* [Internet]. el 1 de enero de 2018;17(1):19–30. Disponible en:
<https://revistasoj.s.ucaldas.edu.co/index.php/biosalud/article/view/2248>
45. Ochoa Azze RF. Técnicas inmunoenzimáticas para ensayos clínicos de vacunas y estudios inmunoepidemiológicos [Internet]. 1a ed. La habana: Finlay Ediciones; 2017 [citado el 27 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.finlay.sld.cu/ediciones.htm>
46. Ardila E. Radioinmunoensayo. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* [Internet]. el 19 de marzo de 2017;3(1):41–2. Disponible en:
<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/23>
47. Bramhachari PV, Mohana Sheela G, Prathyusha AMVN, Madhavi M, Satish Kumar K, Reddy NNR, et al. Advanced Immunotechnological Methods for Detection and Diagnosis of Viral Infections: Current Applications and Future Challenges. *Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases* [Internet]. 2020;261–75. Disponible en:
http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-1045-8_17
48. Seijo A. ELISA o CLIA - Abyntek Biopharma [Internet]. 2023 [citado el 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.abyntek.com/elisa-vs-clia/>
49. Khalid A, Gill M, Nazir S, Farooq N, Naeem FJ, Ali Z, et al. Serum Estradiol levels during First Trimester of Pregnancy. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* [Internet]. el 30 de julio de 2022;16(7):108–9. Disponible en:
<https://pjmhsonline.com/index.php/pjmhs/article/view/1791>
50. Sakar MN, Balsak D, Demir S, Budak MS, Tahaoglu AE, Gungor SE, et al. The Ability of a Single Serum Progesterone Measurement to Predict the Prognosis of First

- Trimester Pregnancy. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* [Internet]. el 20 de marzo de 2020;26(1):1–5. Disponible en: <https://gorm.com.tr/index.php/GORM/article/view/942>
51. Simren JK, Khajuria R, Chowdhary S, Saini P. Predictive value of single serum progesterone level for viability in threatened miscarriage. *NeuroQuantology* [Internet]. 2022 [citado el 14 de febrero de 2024];20(20). Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/0701b8b7282170bcc5058d9e55ce0b2f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2035897>
 52. Elsheikh HM, Fathy SAH, Ebeid NH, Sallam KM, El-bayoumy AS, Mehany NL, et al. Development of radioimmunoassay system for determination of human chorionic gonadotropin in human sera. *J Radioanal Nucl Chem* [Internet]. el 31 de marzo de 2023;332(3):581–90. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10967-023-08797-5>
 53. Ghaedi B, Cheng W, Ameri S, Abdulkarim K, Costain N, Zia A, et al. Performance of single serum progesterone in the evaluation of symptomatic first-trimester pregnant patients: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Emergency Medicine* [Internet]. el 3 de septiembre de 2022;24(6):611–21. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s43678-022-00332-x>
 54. Mansy AA, Taher E, Abdelrahman M, Shehata SM. CA125, progesterone & β -hCG in prediction of first trimester abortion. *Reprodução & Climatério* [Internet]. enero de 2017;32(1):24–30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413208717300109>
 55. Lek SM, Ku CW, Allen Jr JC, Malhotra R, Tan NS, Østbye T, et al. Validation of serum progesterone <35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. el 6 de diciembre de 2017;17(1):78. Disponible en: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-017-1261-4>
 56. Ku CW, Allen JC, Malhotra R, Chong HC, Tan NS, Østbye T, et al. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? *Gynecological Endocrinology* [Internet]. el 3 de agosto de 2015;31(8):647–51. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2015.1031103>

57. Yalçın İ, Taşkin S, Pabuçcu EG, Söylemez F. The value of placental protein 13, β -human chorionic gonadotropin and progesterone in the prediction of miscarriages in threatened miscarriage patients. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. el 3 de abril de 2015;35(3):283–6. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01443615.2014.948822>
58. Friis Petersen J, Grynnerup AGA, Mitchell NH, Løssl K, Sørensen S, Lindhard A, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of early pregnancy location and viability compared with hCG, progesterone and estradiol. *J Reprod Immunol* [Internet]. abril de 2020;138:103103. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165037820300243>
59. Kadam VK, Agrawal S, Saxena P, Laul P. Predictive Value of Single Serum Progesterone Level for Viability in Threatened Miscarriage. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* [Internet]. el 9 de octubre de 2019;69(5):431–5. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13224-019-01228-0>
60. Chulluncuy Chuquillanqui SA. Factores de riesgo asociados a la amenaza de aborto en el Hospital de Huaycan durante el año 2019 [Internet]. [Lima]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2020 [citado el 13 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/20.500.14308/2904>
61. López Hernández DY, Morales Martínez MI, Ramos Contreras GM. Factores epidemiológicos de riesgo asociados al aborto espontáneo. *Rev Int Salud Matern Fetal* [Internet]. diciembre de 2020 [citado el 13 de febrero de 2024];5(4). Disponible en: <http://ojs.revistamaternofetal.com/index.php/RISMF/article/download/193/223?inline=1>
62. Rodríguez Blanco CL, De los Ríos Palomino M, González Rodríguez AM, Quintana Blanco DS, Sánchez Reyes I, Rodríguez Blanco CL, et al. Estudio sobre aspectos epidemiológicos que influyen en el aborto espontáneo. *Multimed* [Internet]. 2020 [citado el 13 de febrero de 2024];24(6):1349–65. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000601349&lng=es&nrm=iso&tlng=es
63. Iza Aquieta LL, Bustillos Solórzano ME. Amenaza de parto prematuro predicción prevención y manejo. *RECIMUNDO* [Internet]. el 5 de octubre de 2022;6(3):393–408. Disponible en: <https://recimundo.com/stage/index.php/es/article/view/1831>

64. Hernández Padilla EG, Morejón Jácome GE. Factores de riesgo determinantes del aborto espontáneo en mujeres del servicio de gineco-obstetricia del Hospital San Vicente de Paúl 2022 [Internet]. [Ibarra]: Universidad Técnica del Norte; 2022 [citado el 13 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.utn.edu.ec/handle/123456789/13211>
65. Patiño E, Porzio M. Frecuencia de abortos espontáneos en pacientes que acuden al servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital de Clínicas. *Medicina Clínica y Social* [Internet]. el 1 de mayo de 2021;5(2):76–9. Disponible en: <https://www.medicinaclicinaysocial.org/index.php/MCS/article/view/203>
66. Silva Oliveira MT, Teixeira Oliveira CN, Marques LM, Souza CL, Oliveira MV. Factors associated with spontaneous abortion: a systematic review. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. junio de 2020;20(2):361–72. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292020000200361&tlng=en
67. Sunil V, Valsan SM. A study on risk factors of abortion in a tertiary care hospital in Thrissur District, Kerala. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* [Internet]. el 25 de septiembre de 2020;9(10):4118. Disponible en: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/8881>
68. Samaniego Namicela EG, Calva Bereche WB, Vera Rentería PA. Complicaciones obstétricas en adolescentes primigestas con infección de vías urinarias *Obstetric complications in primigravid adolescent girls with urinary tract infection*. *Revista Cuatrimestral “Conecta Libertad”* [Internet]. 2021;5(2):62–71. Disponible en: <https://orcid.org/0000-0001-7046-4458edmundosamaniego90@yahoo.es>
69. Li Y, Zhang J, Zhang K, Wang E, Shu J. Significance of dynamically monitoring serum estrogen and β -human chorionic gonadotropin in early pregnancy assessment. *J Clin Lab Anal* [Internet]. el 6 de enero de 2021;35(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23559>
70. Xu Q, Chen J, Wei Z, Brandon TR, Zava DT, Shi YE, et al. Sex Hormone Metabolism and Threatened Abortion. *Medical Science Monitor* [Internet]. el 23 de octubre de 2017;23:5041–8. Disponible en: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/904500>
71. Gong Y, Jiang T, Sun Y, Wu GL, Han BW, Shi Y, et al. Can single progesterone concentration predict miscarriage in early pregnant women with threatened

- miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. el 13 de febrero de 2024;24(1):133. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-024-06303-7>
72. Salas A, Gastón B, Barrenetxea J, Sendino T, Jurado M, Alcázar J. Predictive value of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin for pregnancy outcomes in threatened abortion in first-trimester viable pregnancies. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. el 28 de abril de 2021;44(1):23–31. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/85596/64864>
73. Chaparro Osornio VY. Asociación de cervicovaginitis y amenaza de aborto en embarazadas de una Unidad Médica Familiar [Internet]. [Santiago de Querétaro]: Universidad Autónoma de Querétaro; 2019 [citado el 14 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/9253/1/MEESC-105134.pdf>
74. Izurieta Escobar MA. Determinación de la progesterona en mujeres embarazadas y su relación con el aborto en el primer trimestre de gestación que acude a ser atendidas en el Hospital Docente Ambato [Internet]. [Ambato]: Universidad Técnica de Ambato; 2016 [citado el 14 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/24958/2/maria%20augusta%20izurieta%20escobar%20pdf.pdf>
75. Ayala Retuerto JA, García Lara RA. Factores de riesgo de aborto espontáneo en primigestas Hospital Carlos Lanfranco La Hoz [Internet]. [Lima]: Universidad de San Martín de Porres; 2018 [citado el 14 de febrero de 2024]. Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4646/ayala_rja.pdf;jsessionid=92FF7D0A28A9B7DE659C2F1A38E6E95A?sequence=3
76. Xu L, Wei Q, Wu Q, Zhong Y, Li Y, Xu J, et al. Higher β -human chorionic gonadotropin and estrogen levels during the first 6 weeks of pregnancy are associated with threatened abortion. *Biosci Trends* [Internet]. el 30 de junio de 2019;13(3):245–52. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/13/3/13_2019.01111/_article

ANEXOS

Anexo N° 1. Inserto de determinación de progesterona mediante ELISA de Grupo MEXLAB



Bio-Progesterona

Elisa Código: 6001009

Inmunoensayo enzimático para la cuantificación de la Progesterona en suero o plasma.

INTENCIÓN DE USO

El kit Progesterona ELISA se utiliza para la determinación cuantitativa de concentraciones de la Hormona Progesterona en suero o plasma humano.

RESUMEN

La progesterona es un esteroide C21, que es sintetizada a partir de los tejidos y colesterol circulante. El colesterol es transformado en pregnenolona por medio de la deshidrogenasa e isomerasa en progesterona. Los sitios principales de producción son las glándulas suprarrenales, los ovarios y la placenta durante el embarazo. La mayoría de los esteroides son metabolizados en el hígado para pregnaneidol y conjugado como un glucorónido antes de la excreción por los riñones. La progesterona exhibe una gran variedad sobre los órganos. El rol primario de la progesterona se presenta en los órganos reproductores. En los hombres, la progesterona es un intermediario necesario para la producción de corticosteroides y andrógenos. En mujeres la progesterona permanece a niveles relativamente constantes en la fase folicular del ciclo menstrual. La concentración incrementa rápidamente durante la ovulación y permanece elevada por 4 – 6 días y decrece a los niveles iniciales 24 horas antes del inicio de la menstruación. En el embarazo, la producción de progesterona por medio de la placenta incrementa los niveles de 10 a 20 veces de aquellos del pico de la fase lútea. La determinación de progesterona es efectuada para determinar la ovulación así como para caracterizar los defectos de la fase lútea. El monitoreo de la terapia con progesterona y las evaluaciones del embarazo temprano comprenden el resto de los ensayos de progesterona. El equipo de Progesterona por sistema Elisa está diseñado para la evaluación cuantitativa de la progesterona Total en suero o plasma humano.

PRINCIPIO DEL ENSAYO

La Progesterona es una fase competitiva de ELISA. Las muestras y la enzima conjugada de Progesterona son agregadas a los pozos recubiertos con anticuerpos anti-Progesterona monoclonales. La progesterona presente en la muestra del paciente competirá con la Progesterona marcada enzimáticamente por la unión con el anticuerpo anti-Progesterona inmovilizado en la superficie del micropozo. La muestra y el conjugado no unidos se eliminan por lavado, se agregan los reactivos de desarrollo de color. Al reaccionar con la enzima unida se lleva a cabo un cambio de color el cual será inversamente proporcional a la concentración de la progesterona en la muestra del paciente. Una curva estándar es obtenida graficando la concentración de los estándares contra la absorbancia de la muestra.

MATERIALES PROVISTOS	96 Pruebas
1. Micropozos recubiertos con Progesterona MAc	12x8x1
2. Estándares de Progesterona : 6 viales (listos para su uso)	0.25 ml
3. Conjugado Biotin Progesterona: 1 frasco (listo para su uso)	7 ml
4. Enzima Conjugada (20 X)	0.7 ml
5. Diluyente de la muestra: 1 frasco (listo para su uso)	12 ml
6. Sustrato TMB: 1 frasco (listo para su uso)	12 ml
7. Solución de Frenado: 1 frasco (listo para su uso)	12 ml
8. Solución de Lavado Concentrado: 1 frasco (20X)	25 ml

MATERIALES REQUERIDOS PERO NO PROVISTOS

1. Agua destilada o desionizada.
2. Pipetas de precisión.
3. Puntas de pipetas desechables.
4. Lector Microelisas con lente a 450nm de longitud de onda
5. Papel absorbente o toalla de papel.
6. Papel cuadriculado.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

1. Almacene el kit a 2 - 8°C.
2. Mantenga las tiras de los pocillos selladas en la bolsa de aluminio.
3. Todos los compuestos son estables hasta su fecha de expiración siempre y cuando las condiciones de almacenaje sean estrictamente llevadas a cabo como aquí se indica.
4. No exponga los reactivos al calor, luz solar o intensa luz eléctrica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Potencial de los materiales de riesgo biológico: Los calibradores contienen componentes de origen humano, que se han sido probados y encontrados no reactivos para el antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos contra el VIH Aprobado por la FDA. Sin embargo no hay método de prueba que puede ofrecer completa seguridad de que el virus VIH, Hepatitis B u otros agentes infecciosos estén presentes. Estos reactivos deben ser manejados según el Nivel de Bioseguridad 2, como se recomienda en los Centros para el Control de Enfermedades / Institutos Nacionales de Salud manuales. "Bioseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos" 1984
2. No pipetee con la boca. No fume, coma , o beba en el área donde maneje este equipo
3. Los componentes en este equipo son para uso como una unidad integral. Los componentes de diferentes lotes no se deben mezclar
4. Para obtener óptimos resultados, debe apegarse estrictamente al protocolo. Pipeteado exacto y preciso, así como después de la hora exacta y requerimientos de temperatura prescritos son esenciales. Cualquier desviación de este pueden dar datos no válidos.

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

1. Los resultados obtenidos mediante la utilización de este kit sirven solo como ayuda en el diagnóstico y deben ser interpretados en relación a la historia clínica del paciente, síntomas y otros procedimientos de diagnóstico.
2. No utilice ácido de sodio como conservador ya que inhibe la actividad de la enzima HRP.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

1. Se recomienda recoger muestras de suero con equipamientos disponibles en el mercado. Las muestras de suero debe ser totalmente incoloro incluso el color rojo muestra ligera contaminación de la sangre.
2. Las muestras pueden ser refrigeradas de (2-8°C) por 1 día. Muestras congeladas (-20°C) no más de un mes.
3. Evitar múltiples ciclos de congelación-descongelación.
4. Previo al ensayo, las muestras congeladas, deberán descongelarse totalmente y mezclarse.

PREPARACIÓN DEL REACTIVO

1. **Reactivo de trabajo enzima conjugada:** Diluir la enzima conjugada 1:21 con diluyente de muestra en un recipiente adecuado. Por ejemplo, diluir 100µl del conjugado con 2 ml de diluyente de la muestra (este reactivo de trabajo es suficiente para 10 micropozos).
2. **Buffer de Lavado** Prepare una solución de lavado 1X, adicionando el contenido de la botella (25 ml.20 X) a 475 ml de agua destilada o desionizada.
Conserve a temperatura ambiente.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Previo al ensayo, permita que todos los reactivos alcancen la temperatura ambiente (18°-26°C). Mezcle suavemente los reactivos antes de su uso.

1. Corte el número de pozos a utilizar. Cierre y selle el resto de los micropocillos no utilizados y refrigérelos a 2-8° C.
2. Agregue 20 µl de estándares, especímenes y controles en los pozos apropiados.
3. Agregue 100 µl de enzima conjugada de trabajo en cada pocillo.
4. Agregue 50 µl de Conjugado Biotin Progesterona a cada pocillo
5. Incube a temperatura ambiente por 60 minutos (20-25°C).
6. Retire el líquido de los pocillos. Enjuague y lave los pocillos tres veces con 300 µl de solución de lavado de 1X. Golpee la placa de los micropocillos sobre papel absorbente para remover las gotas de agua residuales.
7. Vierta 100 µl de sustrato TMB a todos los pocillos.
8. Incube a temperatura ambiente por 15 minutos.
9. Frene la reacción agregando 50 µl de solución de frenado a cada pocillo. Mezcle gentilmente para facilitar el mezclado de la solución.
10. Lea la densidad óptica a 450nm con un lector de placa de micro valoración en un plazo de 15 minutos después de haber agregado la solución de frenado.

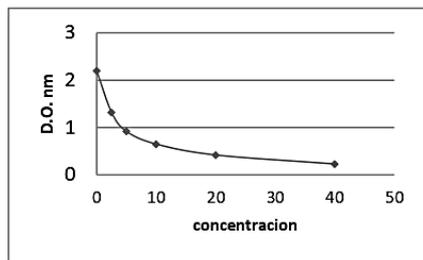
CÁLCULO DE RESULTADOS

La curva estándar se construye de la siguiente manera:

1. Compruebe el valor estándar de la media de la absorbancia (a450) para cada grupo de Estándares de referencia, controles y muestras. Este valor puede variar de lote a lote. Asegúrese de verificar el valor de cada kit. Véase el ejemplo de la norma adjunta.
2. Para construir la curva estándar, trazas la absorbancia para el estándar de Progesterona (eje vertical) frente a las concentraciones estándar de Progesterona (eje horizontal) en un papel gráfico lineal. Dibuje la mejor curva a través de los puntos.
3. Leer la absorbancia de los controles y cada muestra desconocida de la curva. Registre el valor de cada control o muestra desconocida.

Ejemplo de Curva Standard

Standard	OD (450 nm)
0 ng/ml	2.64
1 ng/ml	2.06
5 ng/ml	1.16
15 ng/ml	0.61
30 ng/ml	0.30
60 ng/ml	0.19



VALORES ESPERADOS Y SENSIBILIDAD

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos normales sobre la base de una muestra representativa de la población local. Los siguientes valores de Progesterona pueden ser utilizados solo como guía:

		ng/mL	
Hombres			
18-29 años		≤0.3	
30-59 años		≤0.2	
Mujeres			
Fase folicular		≤2.7	
Fase lútea		3.0-31.4	
Postmenopausicas		≤0.2	
1 ^{er} trimestre		10.25-44.0	
2 ^o trimestre		19.5-82.5	
3 ^{er} trimestre		65.0-229.0	
Niños	Hombres	Mujeres	
5-9 años		≤0.7	≤0.6
10-13 años		≤1.2	≤10.2
14-17 años		≤0.8	≤11.9

PERFORMANCE.

Precisión:

Intra Ensayo

Suero	No. de Réplicas	Media ng/ml	Desviación standar	Coefficiente de Variación (%)
1	10	1.72	0.092	5.36
2	10	10.1	0.16	1.62
3	10	19.7	0.4	2.04

Inter Ensayo

Suero	No. de Réplicas	Media ng/ml	Desviación standar	Coefficiente de Variación (%)
1	10	2.16	0.21	9.68
2	10	9.73	0.85	8.8
3	10	19.1	1.2	6.3

3. Sensibilidad:

La sensibilidad de esta prueba fue al calcular la media más dos desvíos estándar del punto de estándar cero, veinte veces en la misma prueba.

Suero	No. de Réplicas	Media ng/ml	Desviación standar	Media + 2SD (Sensibilidad)
Zero	20	0.04	0.09	0.22 ng/ml

REFERENCIAS

1. Radwanska, E., Frankenberg, J., and Allen, E., Plasma progesterone levels in normal and abnormal early human pregnancy. *Fertility and Sterility*, 1978; 30, 398-402.
2. Autreau, M.B., and Benson, H., Progesterone: An overview and recent advances. *J. Par. Sci.*, 1976; 65: 783-800.
3. March, C.M., Goebelsmann, U., Nakamura, R.M., and Mishell, D.R. Jr., Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. *J. Clin. Endo. Metab.*, 1979; 49, 507-513.
4. Ross, G.T., Vande Wiele, R.L., and Frantz, A.G., The Ovaries and the breasts. In: Williams, R.H., ed., *Textbook of Endocrinology*. Saunders Company, Philadelphia; 1981: 355-411.
5. Chatteraj, S.C., Endocrine function. In: Tietz, N.W., ed., *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Saunders Company, Philadelphia; 1976: 699-823.

Anexo N° 2. Inserto de determinación de hCG mediante ELISA del grupo GT-Lab



HCG (HCG ELISA)

USO DEL PRODUCTO

Reactivo para la determinación de HCG en sangre u orina. Método Elisa visual Directo.

FUNDAMENTO DEL MÉTODO

El ensayo es Inmunoenzimático "sándwich" para Gonadotropina Coriónica Humana, combinando anticuerpos policlonales y monoclonales para una identificación selectiva y de elevada sensibilidad.

Dentro de los Pocillos Sensibilizados (anti-HCG Policlonal) se agrega la muestra y el Reactivo Enzima-Conjugado (anti-Beta HCG Monoclonal).

Con la presencia de HCG, se forma un complejo específico de "anti HCG Policlonal- HCG-anti Beta HCG Monoclonal Enzima Conjugado fijado en las paredes del Pocillo. Luego de eliminado el remanente de Muestra y Enzima- Conjugado, se procede a la revelación que con un color azul-celeste, identifica la presencia del mencionado complejo.

REACTIVOS PROVISTOS

Pocillos Sensibilizados: 48 unidades conteniendo Anti-HCG Policlonal en fase sólida.

Enzima- Conjugado: 1 frasco con 2,5 ml de solución de anti Beta HCG Monoclonal conjugado con Peroxidasa.

Reactivo A: 1 frasco con 4 ml de solución estabilizada de peróxido de hidrógeno.

Reactivo B: 1 frasco con 4 ml de solución cromogénica de Tetrametilbencidina en buffer fosfatos- citrato 50 mmol/l; pH 5,0.

Control Positivo: 1 frasco con 1 ml de solución protéica estabilizada con aproximadamente 25 mU/ml de HCG.

Control Negativo: 1 frasco con 1 ml de solución protéica estabilizada negativa para HCG.

Solución Lavadora: 2 frascos con 60 ml c/u de solución salina en buffer pH 7,4.

Accesorios: Soporte de Pocillos.

REACTIVOS Y MATERIAL AUXILIAR NO PROVISTO

-Timmer

-Pipetas y micropipetas

-Tubos y Cubetas de Vidrio

-Fotómetro o Espectrofotómetro

Conservación y Estabilidad de los Reactivos

Provistos

Todos los reactivos deben conservarse refrigerados (2-8°C).

La estabilidad alcanza la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Precauciones y advertencias sobre el uso de los reactivos

Los Reactivos son exclusivamente para uso Diagnóstico IN VITRO.

Mantener los Pocillos Sensibilizados protegidos de la humedad.

No exponer los Reactivos a la luz directa.

No intercambiar las tapas de los Reactivos.

No introducir pipetas o tips en los frascos de Reactivos.

Indicios de inestabilidad o deterioro de los reactivos

En el proceso de Ensayo, ausencia de color en el Control Positivo, coloración del Control Negativo pueden ser causa de deterioro de algunos de los Reactivos **(NOTA 1)**.

Coloración del Reactivo B es causa de deterioro. En tal caso no usar.

En algunas ocasiones, la intensidad del color rosado del Reactivo Enzima- Conjugado pueden disminuir, sin que esto signifique deterioro. **(NOTA 2)**.

MUESTRAS OBJETO DEL DIAGNOSTICO

Suero o Plasma: recogido con heparina o EDTA.

Orina: Preferentemente primera de la mañana. Debe recogerse en recipientes perfectamente limpios y libre de conservantes. Los especímenes a examinar deben ser totalmente límpidos.

Manipulación y Descarte

Las muestras de pacientes deben manipularse considerando potencialmente infecciosas, al igual que

1/4

el material descartable y los utilizados en el ensayo, que hayan estado en contacto con las mismas. Un procedimiento aconsejado para descartarlos es el siguiente: autoclavado a 121 °C durante una hora y el tratamiento de los líquidos residuales con hipoclorito de sodio durante una hora a una concentración final del 5%.

Condiciones de conservación de las Muestras

Las muestras debes ser preferentemente frescas.
Suero o Plasma: son estables por 24 hrs en refrigerador (2-8°C). En freezer 30 días.
Orina: estable 48 hrs en refrigerador (2-8 °C).

Sustancias interferentes presentes en la Muestra

Hemoglobina, glucosa, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, atropina, cafeína, ácido gentísico y otras drogas en determinadas concentraciones, pueden ser causantes de resultados falsamente positivos o negativos. Por lo tanto, es útil conocer si el paciente recibe algún tipo de medicación.

PROCEDIMIENTO

Ensayo y Proceso de Medición

Antes de la ejecución del Ensayo, tanto Reactivos como Muestras se deben llevar a temperatura ambiente no inferior a 20 °C. Homogeneizar antes de usar.

Colocar en el soporte, la cantidad de Pocillos Sensibilizados necesarios para los Controles y Muestras a ensayar.

Pocillos sensibilizados	1	2	3
Control Negativo	1 gota	----	----
Control Positivo	----	1 gota	----
Muestra	----	----	20 µl
Enzima-Conjugado	1 gota	1 gota	1 gota
Mezclar por movimientos laterales del Soporte			
Incubar 5 minutos a temp. amb. no inferior a 20 °C			
Eliminar el contenido de los Pocillos por inversión y sacudiendo enérgicamente para favorecer el vaciado. Lavar 5 veces con SOLUCIÓN LAVADORA (NOTA 3). Escurrir el líquido sobre el papel absorbente limpio (NOTA 4).			
Reactivo A	1 gota	1 gota	1 gota
Reactivo B	1 gota	1 gota	1 gota
Mezclar por movimientos laterales del Soporte			

TIEMPOS DE LECTURA DE LOS RESULTADOS

Entre el SEGUNDO y QUINTO minuto de agregado el Reactivo B, comparar el color desarrollado por las muestras respecto de los Controles (NOTA 5).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

(Ver en Procedimiento: Tiempos de lecturas de los Resultados) .

POSITIVO: Cuando el Pocillo de la muestra, desarrolla un color azul-celeste de **igual o mayor intensidad** que el Control Positivo, el resultado se interpreta como **presencia de HCG o positivo**.

NEGATIVO: Cuando el Pocillo de la muestra no desarrolla color, el resultado se interpreta como **cantidad no detectable de HCG** en la muestra o **negativo (NOTA 5)**.

CONTROL DE CALIDAD INTERNO

Se recomienda procesar juntamente con las muestras, sueros control de reactividad conocida para controlar la performance del ensayo.

Cada Laboratorio debe diseñar su propio sistema de Control de Calidad Interno y establecer las medidas correctivas si se observan desvíos de calidad.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

1- Condiciones patológicas que cursan con producción de HCG, entre ellas carcinomas productores de HCG.

2- Orinas muy diluidas (baja gravedad específica) pueden dar lugar a resultados dudosos. Se recomienda utilizar primera orina de la mañana.

3- Siendo una prueba cualitativa, para valores de HCG muy elevados puede observarse un desarrollo de la intensidad de color no proporcional a la concentración real de HCG en la muestra. Por lo tanto, el desarrollo de intensidad de color de muestras positivas no debe ser considerado como indicador de concentración absoluta.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

La sensibilidad de la presente metodología cualitativa, es de aproximadamente 25 mUI/ml. correspondiente a los niveles de HCG encontrados alrededor, de la segunda semana de gestación.

La especificidad ha sido estudiada con reacciones

cruzada con hormonas: LH, FSH, TSH. En todos los casos los resultados fueron **negativos**.

NOTAS

1. Ver Precauciones y advertencias sobre el uso de los Reactivos.

2. Dentro de la composición del Reactivo Enzima-Conjugado, se ha incorporado un colorante orgánico de tonalidad rosado. Esto es a los fines de facilitar la visualización del agregado de este Reactivo para cada **Pocillo** de reacción.

3. Para evitar contaminaciones cruzadas, si es posible es conveniente colocar en el soporte los pocillos separados entre si. Los 5 lavados deben efectuarse agregando la Solución Lavadora gota a gota, SIN DESBORDAR el Pocillo para evitar la posibilidad de contaminar otras muestras.

4. "Golpear" enérgicamente varias veces sobre el papel absorbente limpio el soporte invertido con los pocillos que han sido lavados.

Esto favorece el total escurrimiento del líquido remanente.

5. Si el Pocillo de la muestra desarrolla una muy suave coloración azul-celeste al finalizar el quinto minuto de Reacción, de intensidad inferior al desarrollado por el Control Positivo, esto puede deberse a:

- Lavado insuficiente o mal hecho (ver NOTAS 3 y 4).
- Cantidad muy baja de HCG en la muestra.
- Sustancias interferentes (ver limitaciones del Procedimiento)

En tal caso repetir el ensayo. Si el fenómeno persiste y teniendo la presunción de embarazo, debe repetirse el ensayo con una nueva muestra 72 h. después.

PRESENTACIÓN

Código 380048: 48 determinaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- UOTILOA, Mand RUOSLAHTI, E, E.J. IMMUNOL.

INDICACIONES AL CONSUMIDOR

Garantía de Calidad del Producto

GT Laboratorio elabora y comercializa productos para análisis **IN VITRO** siguiendo normas BPF (Buenas Prácticas de Fabricación), ISO 9001:2015. Los términos y condiciones de calidad son absolutos dentro de la competencia de responsabilidad, que corresponde a GT Laboratorio.

Cualquier alteración en los productos elaborados por GT Lab serán reconocidos sin cargo de ningún tipo para el usuario. Todo reclamo de calidad deberá efectuarse por escrito debidamente firmado y sellado por el profesional responsable, con el detalle del desperfecto, acompañando el producto en cuestión para su examinación técnica por el Departamento de Control de Calidad de GT Lab. Los reclamos deberán ser enviados a través del Distribuidor que efectuó la venta. Las reposiciones y/o respuestas técnicas serán cursadas de forma fehaciente al Profesional usuario.

INFORMACIÓN PARA CONTACTARSE

 GT Laboratorio S.R.L.
Necochea 3274 (S2001QXL) Rosario – Santa Fe – Argentina
Tel / Fax: +54 (0341) 481-1002 y rot.
e-mail: infoprofesional@gtlab.com.ar

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.
Autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Autor. N° 4966
Elaborado por GT Laboratorio S.R.L.
Establecimiento Inscripto y Habilitado por ANMAT
Industria y Tecnología Argentina
Dir. Tec: Jorgelina Castillo. Bioquímica
Elaborado por: GT Laboratorio S.R.L.
Industria y Tecnología Argentina



b-HCG

para análisis de rutina

Determinazione immunoenzimatica diretta della b-HCG nel siero o plasma umano.

IVD



LOT

ver etiqueta externa

2°C 8°C



$\Sigma = 96$ ensayos

REF DKO014

USO PREVISTO

Método inmunoenzimático colorimétrico para la determinación cuantitativa de la concentración de b-HCG en suero o plasma humano.

El kit b-HCG está destinado al uso en laboratorio exclusivamente.

1. SIGNIFICADO CLÍNICO

La hCG es una hormona glicoproteica secretada durante el embarazo, sintetizada por el embrión justo después de la concepción y posteriormente por la placenta. Su función consiste en evitar la desintegración del cuerpo lúteo del ovario y promover así la síntesis de la progesterona, que es una condición esencial para el embarazo en los seres humanos. La hCG tiene otras funciones, como por ejemplo, está involucrada en la inmunotolerancia del embarazo.

La comprobación, durante el embarazo, de los niveles de hCG en sangre o en la orina indica la presencia o ausencia de un embrión implantado. En particular, las pruebas de embarazo emplean un anticuerpo que es específico de la unidad β de hCG (β -hCG). Esto es importante para que las pruebas no generen falsos positivos con LH y FSH.

La β -hCG es secretada por algunas células cancerosas como, por ejemplo, el teratoma y el coriocarcinoma. Pero los niveles altos no pueden demostrar la presencia de un tumor y los niveles bajos no lo excluyen.

2. PRINCIPIO DEL MÉTODO

El β -hCG ELISA TEST se basa en la captura simultánea de la β -hCG humana por parte de dos anticuerpos monoclonales, uno inmovilizado en la microplaca y el otro conjugado con peroxidasa (HRP).

Tras un determinado período de incubación, la separación libre-unido se obtiene mediante un simple lavado de la fase sólida.

La enzima presente en la fracción unida cataliza la reacción entre el sustrato (H_2O_2) y el sustrato TMB (TMB), desarrollando una coloración azul que cambia a amarillo tras la adición de la solución de parada (H_2SO_4).

La intensidad del color desarrollado es proporcional a la concentración de β -hCG presente en la muestra.

La concentración de la β -hCG en la muestra se calcula tomando como base una serie de estándares.

3. REACTIVOS, MATERIALES E INSTRUMENTACIÓN

3.1. Reactivos y materiales suministrados en el kit

1. Estándares (STD) de β -hCG (6 frascos, 1 mL cada uno)

STD0	REF DCE002/1406-0
STD1	REF DCE002/1407-0
STD2	REF DCE002/1408-0
STD3	REF DCE002/1409-0
STD4	REF DCE002/1410-0
STD5	REF DCE002/1411-0

2. β -HCG Control (1 frasco, 1 mL)

La concentración del Control se indica en el certificado de calidad (Quality Control Report)

REF DCE045/1403-0

3. Tampón de incubación (1 frasco, 50 mL)

Tampón fosfato 50 mM pH 7,4; BSA 1 g/l

REF DCE001/1401-0

4. Conjugado (1 frasco, 1 mL)

Anticuerpo anti β -hCG conjugado con peroxidasa de rabano (HRP)

REF DCE002/1402-0

5. Microplaca recubierta (1 microplaca rompible)

Anticuerpo anti β -hCG absorbido en la microplaca

REF DCE002/1403-0

6. Sustrato TMB (1 frasco, 15 mL)

H_2O_2 -TMB (0,26 g/L) (evitar el contacto con la piel)

REF DCE004-0

7. Solución de parada (1 frasco, 15 mL)

Ácido sulfúrico 0,15 mol/L (evitar el contacto con la piel)

REF DCE005-0

8. Solución de lavado conc. 50X (1 frasco, 20 mL)

NaCl 45 g/L; Tween-20 55 g/L

REF DCE006-0

3.2. Reactivos necesarios no suministrados en el kit

Agua destilada.

3.3. Material e instrumentación auxiliares

Dispensadores automáticos.

Lector de microplacas (450 nm)

Nota

Conservar todos los reactivos a 2-8 °C, protegidos de la luz.

Abrir la bolsa del reactivo 5 (microplaca recubierta) solo cuando se encuentre a temperatura ambiente y cerrarla inmediatamente después de extraer las tiras que se vayan a utilizar.

No retirar las hojas adhesivas de las tiras que no se vayan a usar en la sesión de análisis.

4. ADVERTENCIAS

- Este kit de ensayo está previsto para usarse in vitro y por personal experto.
- Usar los equipos de protección individual previstos al trabajar con los reactivos suministrados.
- El cromógeno TMB contiene un irritante que puede ser dañino si se inhala, se ingiere o se absorbe a través de la piel. Para prevenir lesiones, evitar la inhalación, la ingestión o el contacto con la piel y con los ojos.
- La solución de parada está formada por una solución de ácido sulfúrico diluido. El ácido sulfúrico es venenoso y corrosivo, y puede ser tóxico si se ingiere. Para prevenir posibles quemaduras químicas, evitar el contacto con la piel y con los ojos.
- Evite la exposición de los reactivos TMB/H₂O₂ a la luz solar directa, metales u oxidantes. No congelar la solución.
- Este método permite determinar concentraciones de βHCG de 1 mIU/mL a 200.000 mIU/mL.

5. PRECAUCIONES

- Respetar rigurosamente la secuencia de los pasos indicados en este protocolo.
- Todos los reactivos deben conservarse a una temperatura controlada de 2-8 °C en sus recipientes originales. Todas las excepciones están claramente marcados.
- Antes del uso, esperar hasta que todos los componentes del kit y las muestras se encuentren a temperatura ambiente (22-28°C) y mezclar cuidadosamente.
- No mezclar componentes de kits de lotes distintos. Se debe observar la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de la caja y de todas las ampollas. No usar componentes después de la fecha de caducidad.
- Si utiliza un equipo automático, es responsabilidad del usuario asegurar que la metodología aplicada haya sido debidamente validada.
- Un lavado incompleto o impreciso y la aspiración insuficiente del líquido de los pocillos ELISA pueden causar una precisión pobre y/o un elevado fondo.
- Para la reproducibilidad de los resultados, es importante que el tiempo de reacción sea igual para cada pocillo. El tiempo de dispensación de los pocillos no debe superar los 10 minutos; si se prolongara más allá de los 10 minutos, respétese el orden de dispensación. si utiliza más de una

placa, se recomienda repetir la curva de calibración en cada plato.

- Al añadir el sustrato TMB inicia una reacción cinética que termina al agregar la solución de parada. Tanto el sustrato como la solución de parada deben agregarse en la misma secuencia para evitar diferentes tiempos de reacción.
- Observar las directrices para la ejecución del control de calidad en los laboratorios clínicos al comprobar controles y/o pool de sueros.
- Observar la máxima precisión en la reconstitución y dispensación de los reactivos.
- No use muestras con contaminación microbiana, altamente lipémicas o hemolizadas.
- Los lectores de microplacas lean las DO verticalmente, por tanto no debe tocarse el fondo de los pocillos.

6. PROCEDIMIENTO

6.1. Preparación de los estándares (S₀...S₅)

Los estándares, calibrados frente a WHO 1st IRP 75/551, tienen aproximadamente las siguientes concentraciones:

	S0	S1	S2	S3	S4	S5
mIU/mL	0	1	5	20	100	400

Una vez abiertos, los estándares permanecen estables al menos 6 meses a 2-8°C.

6.2. Preparación de la solución de lavado

Antes del uso, diluir el contenido de cada ampolla de solución de lavado tamponada concentrada (50x) con agua destilada hasta un volumen de 1000 mL. Para preparar volúmenes menores, respetar la relación de dilución de 1:50. La solución de lavado diluida se mantiene estable a 2-8 °C durante al menos 30 días.

6.3. Preparación del conjugado diluido

Preparar inmediatamente antes del uso. Añadir 10 µl de conjugado (reactivo 4) a 1 mL de tampón de incubación (reactivo 3). La cantidad de conjugado que se debe preparar es proporcional al número de ensayos. Mezclar con cuidado dejando al menos 10 minutos en el agitador giratorio. Estable durante al menos 3 horas a temperatura ambiente (22-28 °C).

6.4. Preparación de la muestra

La determinación de la β-hCG se realiza en suero o plasma humano. Si la dosificación no se realiza en un plazo de dos días desde la extracción, conservar la muestra a -20 °C. No volver a congelar las muestras una vez descongeladas.

Para muestras con una concentración superior a 400 mIU/mL, diluir la muestra con tampón de incubación.

6.5. Procedimiento

Puesto que es necesario operar por duplicado, preparar dos pocillos para cada punto de la curva estándar (S₀-S₅), dos para cada muestra, dos para Control y uno para el blanco.

Reactivo	Estándar	Muestra /Control	Blanco
Estándares S ₀ -S ₅	25 µL		
Muestra /Control		25 µL	
Conjugado diluido	100 µL	100 µL	
Incubar 1 h a temperatura ambiente (22±28°C). Retirar la mezcla de reacción, lavar 3 veces añadiendo a cada pocillo 0,3 mL de solución de lavado diluida.			
Substrato TMB	100 µL	100 µL	100 µL
Incubar 15 minutos a temperatura ambiente (22±28 °C), protegida de la luz.			
Solución de parada	100 µL	100 µL	100 µL
Agitar la microplaca con cuidado. Leer la absorbancia (E) a 450 nm frente al blanco.			

7. CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio debe analizar sueros control para los rangos bajo, medio y alto de β-hCG para supervisar el rendimiento del análisis. Estas muestras deben tratarse como desconocidas y los valores deben determinarse en cada ensayo realizado. Se deben mantener los gráficos de control de calidad para seguir el rendimiento de los reactivos

suministrados. Se deben emplear métodos estadísticos adecuados para determinar las tendencias. El laboratorio debe establecer los límites de aceptabilidad del rendimiento del análisis. Además, la capacidad de absorción máxima debe ser constante con la experiencia anterior. Una desviación significativa del rendimiento establecido puede indicar un cambio inadvertido en las condiciones experimentales o la degradación de los reactivos del kit. Se deben usar reactivos frescos para determinar la causa de las variaciones.

7.1. Interpretación de los resultados

Si para calcular los resultados se ha usado el ordenador, es imprescindible que los valores de los calibradores se encuentren dentro del 10 % de las concentraciones asignadas.

8. RESULTADOS

8.1. Absorbancia media

Calcular la absorbancia media (Em) de cada punto de la curva estándar (S₀-S₅) y de cada muestra.

8.2. Curva estándar

Trazar el gráfico de la absorbancia en función de las concentraciones de los estándares (S₀-S₅) (p. ej.: logística de cuatro parámetros o sigmoideo).

8.3. Cálculo de los resultados

Interpolarse del gráfico los valores de absorbancia relativos a cada muestra y leer la concentración correspondiente en mIU/mL.

9. VALORES DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer su propio rango basándose en la población de los pacientes. Los valores séricos de βHCG se incluyen en los siguientes intervalos:

Mujeres normales:	< 8,0 mIU/mL
Embarazo:	1ª semana 3,0 – 100 mIU/mL
	2ª semana 10 – 1.000 mIU/mL
	3ª semana 100- 10.000 mIU/mL
	4ª semana 1 000 – 100 000 mIU/mL
	2º mes 15.000- 200.000 mIU/mL
	3º mes 10.000 – 100 000 mIU/mL

10. PARÁMETROS CARACTERÍSTICOS

10.1. Precisión

10.1.1. Intraensayo

La variabilidad dentro del mismo kit se ha determinado replicando (16x) la determinación de tres sueros de control distintos. La variabilidad intraensayo es ≤ 7,6%.

10.1.2. Interensayo

La variabilidad entre distintos kits se ha determinado replicando la determinación de tres sueros de control distintos con kits pertenecientes a lotes distintos. La variabilidad interensayo es ≤ 8,8%.

10.2. Exactitud

La prueba de recuperación realizada en una muestra enriquecida con 6,25 - 12,5 - 25 - 50 mIU/mL de β-hCG ha dado un valor medio (±SD) de 99,2% ± 4,1%.

10.3. Especificidad

La reactividad cruzada del kit β-hCG ELISA se calculó basándose en las relaciones de masa:

β-hCG	100,0%
hFSH	3,0%
hCG	4,0%
hTSH	0,02%

10.4. Sensibilidad

La concentración mínima de β-hCG medible que puede distinguirse del estándar cero es de 0,09 mIU/mL con un límite de confianza del 95%.

10.5. Correlación con la dosis RIA

El kit β-hCG (Diametra) se ha comparado con un kit disponible en el mercado. Se han comprobado muestras de suero de 49 mujeres.

La curva de regresión es:

$$y = 0,94x - 0,02$$

$$r = 0,96 (r^2 = 0,92)$$

10.6. Efecto gancho

En este método no se ha observado efecto gancho hasta 250.000 mIU/mL.

11. DISPOSICIONES PARA LA ELIMINACIÓN

Los reactivos deben eliminarse de acuerdo con las leyes locales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wisdom, G.B. Clin. Chem. 22/8 1243 - 1255 (1976)
2. Shome, B. et al, J. Clin. Endocr. Metab.,39 199-202 (1974)
3. Uotila, M. et al, J. Immunol. Methods, 42,11-15 (1981)
4. Acosta, A.A.M.D. and Wright, G.L., Journal of Clinical Immunoassays, 6, 41 (1983).
5. Cohen, K. L., Metabolism, 26 1165-1177 (1977)
6. Lindstedt ScandJ Clin Lab Invest 42 201 (1982)
7. Chien J. Clin. Endocr. Metab. 64.313 (1987)

Ed. 06/2011

DCM014-9

DiaMetra S.r.l. Headquarter: Via Garibaldi, 18 – 20090 SEGRATE (MI) Italy
Tel. 0039-02-2139184 – 02-26921595 – Fax 0039-02-2133354.

Manufactory: Via Giustozzi, 35/35a – Z.I Paciana – 06034 FOLIGNO (PG) Italy
Tel. 0039-0742-24851 Fax 0039-0742-316197
E-mail: info@diametra.com

Anexo N° 4. Inserto para la determinación de Estradiol del Grupo MexLab



Bio-Estradiol

Elisa Código: 6001010

Immunoensayo enzimático para la cuantificación del Estradiol en suero o plasma.

INTENCIÓN DE USO

El kit Estradiol (E2) ELISA se utiliza para la detección por ensayo Inmunoenzimático de la concentración de Estradiol en suero o plasma.

RESUMEN

Estradiol es el estrógeno natural más potente, producida principalmente por el ovario, la placenta y en más pequeña cantidad por la corteza suprarrenal y los testículos masculinos. El estradiol es secretado en el torrente sanguíneo, donde el 98% se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La actividad estrogénica se realiza a través de complejos de estradiol-receptor que desencadenan la respuesta apropiada en el hígado y la piel. En mujeres no embarazadas con ciclos menstruales normales, la secreción de estradiol, sigue un patrón cíclico, bifásica, con la más alta concentración que se encuentra inmediatamente antes de la ovulación. Durante el embarazo, los niveles maternos de estradiol aumentan considerablemente, muy por encima de los niveles máximos pre-ovulatorios los altos niveles se mantienen durante todo el embarazo. El suero de las mediciones de estradiol es un índice de valor en la evaluación de una serie de disfunciones menstruales, tales como la pubertad precoz o retrasada en las niñas y amenorrea primaria y secundaria, y la menopausia. El nivel de estradiol se ha informado que se incrementa en pacientes con síndromes de feminización, ginecomastia y tumores testiculares. En los casos de fertilidad, las determinaciones de estradiol son útiles para controlar la inducción de la ovulación después de un tratamiento

PRINCIPIO DEL ENSAYO

El Estradiol (E2) es un ensayo de competición en fase sólida (ELISA) entre las muestras y el conjugado enzimático de estradiol añadido a los pozos sensibilizados con anticuerpos policlonales (anti-Estradiol). Durante la incubación, los micro pozos sensibilizados con anticuerpos anti-E2 son incubados con E2 estándar, controles, muestras y conjugado enzimático de E2 a temperatura ambiente por 60 minutos. El estradiol de los pacientes compite con la estradiol de la enzima conjugada por los sitios de unión. El conjugado enzimático de E2 unido al micro pozo decrece progresivamente en tanto aumenta la concentración de E2 de la muestra. El estradiol y la enzima de estradiol conjugada que no se haya unido son desechados en el lavado con solución buffer. Al agregar el sustrato la intensidad de la coloración va a ser inversamente proporcional a la concentración de estradiol en las muestras la curva estándar es preparada relacionando la intensidad de estradiol

MATERIALES PROVISTOS	96 Pruebas
1. Micropozos recubiertos con Anticuerpo Policlonal anti-Estradiol	12x8x1
2. Estándares de Estradiol : 6 viales	0.5 ml
3. Estradiol biotin conjugado	7.0 ml
4. Enzima conjugada concentrada (20 X), 1 vial	0.7 ml
5. Diluyente de la muestra: 1 vial (listo para su uso)	12 ml
6. Sustrato TMB: 1 frasco (listo para su uso)	12 ml
7. Solución de Frenado: 1 botella (listo para su uso)	12 ml
8. Solución de Lavado Concentrado 20X: 1 frasco	25 ml

MATERIALES REQUERIDOS PERO NO PROVISTOS

1. Agua destilada o desionizada.
2. Pipetas de precisión.
3. Puntas de pipetas desechables.
4. Lector Microelisas con lente a 450nm de longitud de onda con una banda de amplitud de 10nm o menor y un rango de densidad óptica de 0-2 OD o mayor.
5. Papel absorbente o toalla de papel.
6. Papel cuadrículado.

ALMACENAMIENTO

1. Almacene el kit a 2 - 8°C.
2. Mantenga las tiras de los pocillos selladas en la bolsa de aluminio.
3. Todos los compuestos son estables hasta su fecha de expiración siempre y cuando las condiciones de almacenaje sean estrictamente llevadas a cabo como aquí se indica.
4. No exponga los reactivos al calor, luz solar o intensa luz eléctrica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Potencial de los materiales de riesgo biológico: Los calibradores contienen componentes de origen humano, que se han sido probados y encontrados no reactivos para el antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos contra el VIH Aprobado por la FDA. Sin embargo no hay método de prueba que puede ofrecer completa seguridad de que el virus VIH, Hepatitis B u otros agentes infecciosos estén presentes. Estos reactivos deben ser manejados según el Nivel de Bioseguridad 2, como se recomienda en los Centros para el Control de Enfermedades / Institutos Nacionales de Salud manuales. "Bioseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos" 1984
2. No pipetee con la boca. No fume, coma , o beba en el área donde maneje este equipo
3. Los componentes en este equipo son para uso como una unidad integral. Los componentes de diferentes lotes no se deben mezclar.
4. Es recomendable que los estándares, controles y muestras de suero se corran por duplicado.
5. Para obtener óptimos resultados, debe apegarse estrictamente al protocolo. Pipeteado exacto y preciso, así como después de la hora exacta y requerimientos de temperatura prescritos son esenciales. Cualquier desviación de este puede dar datos no válidos.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

1. Recolecte sangre por venopunción y separe el suero de inmediato.
2. En caso de no llevar a cabo el examen inmediatamente, refrigere la muestra a (2-8° C) por cinco días. En caso de exceder dicho plazo, congele a -20° C hasta un mes.
3. Evite múltiples ciclos de congelación - descongelación.
4. Previo al ensayo, la muestra deberá ser debidamente descongelada y mezclada.
5. Evite utilizar muestras con exceso de lípidos.

PREPARACIÓN DEL REACTIVO

1. **Enzima conjugada (20x):** prepare una solución de trabajo 1x a 1:20 con el diluyente de muestra. Ejemplo: 0.1 ml de enzima conjugada concentrada con 1.9 ml de diluyente de la muestra.
2. **Buffer de lavado:** Prepare una solución de lavado 1X, adicionando el contenido de la botella (25 ml 20 X) a 475 ml de agua destilada o desionizada.
3. Conserve a temperatura ambiente.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

1. Todas las muestras y reactivos deben ser llevados a temperatura ambiente (18-26°C) antes de su uso.
2. Corte el número de pozos a utilizar. Cierre y selle el resto de los micropocillos no utilizados y refrigérelos a 2-8°C.
3. Dispensar 25 µl de los estándares control y muestras en los micropocillos designados.
4. Dispensar 50 µl del conjugado biotin estradiol
5. Mezclar suavemente po 20 seg
6. Incubar a temperatura ambiente por 45 minutos
7. Agregar 100µl de la solución de trabajo de enzima conjugada en cada pozo.
8. Mezcle suavemente los pozos en agitador aprox. 10-20 segundos.
9. Incube a temperatura ambiente (18-25°C) por 45 minutos.
10. Remueva el líquido de los pozos .Lave en tres tiempos con 300 µl de solución de lavado 1x. Golpee los pozos sobre una toalla o papel absorbente.
11. Agregue 100 µl de sustrato TMB en cada pozo. Mezcle suavemente por 10 segundos.
12. Incube a temperatura ambiente (18-25°C) por 20 minutos.
13. Frene la reacción agregando 50 µl de Solución de Frenado a cada pozo.
14. Mezclar por 30 segundos. Es importante que en este paso cambie el color azul a amarillo completamente.
15. Lea la densidad óptica a 450 nm con un lector de placa de micro valoración en un plazo de 15 minutos después de haber agregado la solución de frenado.

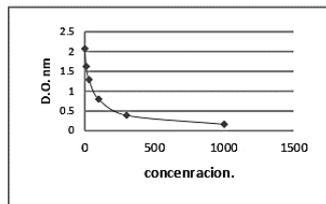
CÁLCULO DE RESULTADOS

La curva estándar se construye de la siguiente manera:

1. Calcule el valor de absorbancia media (A450) para cada set de estándares, muestras y controles de referencia.
2. Para la construcción de la curva trazar la lectura de absorbancia de los estándar de estradiol en eje vertical contra la concentración de estradiol en eje horizontal en papel grafico lineal dibujar la curva de mejor manera posible uniendo los puntos leer la absorbancia de los controles y cada muestra desconocida.
3. Utilice los valores de observancia media de cada muestra para determinar la correspondiente concentración de Estradiol en pg/ml de la curva estándar.
4. Los valores obtenidos para muestras diluidas deberán ser convertidos aplicando el factor de dilución apropiado durante los cálculos.

Ejemplo de curva standard

Estradiol (pg/ml)	OD (450 nm)
0	2.069
10	1.623
30	1.292
100	0.794
300	0.388
1000	0.162



VALORES ESPERADOS Y SENSIBILIDAD

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos normales sobre la base de una muestra representativa de la población local. Los siguientes valores de Estradiol pueden usar rangos utilizados solo como guía:

Hombres	10 a 50	pg/ml
Mujeres		
Post-menopausia	0-30	pg/ml
ovulación	30-400	pg/ml
Folicular temprana	30/100	pg/ml
Folicular tardía	100-400	pg/ml
Fase lútea	50-200	pg/ml
Embarazo, normal hasta	35,000	pg/ml
Niños prepúberes, normal	<10	pg/ml

PERFORMANCE

1. Sensibilidad:

La sensibilidad de esta prueba es de 3.94 pg/ml. Dicho resultado surge de calcular la media más dos desvíos estándar del punto de estándar cero, veinte veces en la misma prueba.

2. Correlación con un kit ELISA de referencia:

Un total de 60 muestras de suero fueron analizadas utilizando el presente kit ELISA y otro kit de referencia. La curva de regresión lineal fue calculada: $Y=0.931 - 2.40$, $r=0.979$

3. Precisión:

Intra Ensayo

Suero	No. de Réplicas	Media mIU/ml	Desvío Estandar	Coefficiente de Variación (%)
1	20	29.5	2.54	8.6
2	20	143.6	12.75	8.9
3	20	198.4	13.95	7.0

Inter Ensayo

Suero	No. de Réplicas	Media mIU/ml	Desvío Estandar	Coefficiente de Variación (%)
1	12	29.4	2.538	8.6
2	12	147.9	7.042	4.8
3	12	202.6	8.179	4.0

Linealidad:

Dos diferentes muestras de pacientes fueron diluidas con el calibrador "0" en las siguientes proporciones 1:2, 1:4, 1:8. Los valores de Estradiol fueron calculados y sus resultados corregidos con el factor de dilución.

Suero	Valor Original (mIU/ml)	Porcentaje de Recupero		
		1:2	1:4	1:8
1	186.7	103.3	109.4	106.5
2	288.8	110.7	93.3	109.9

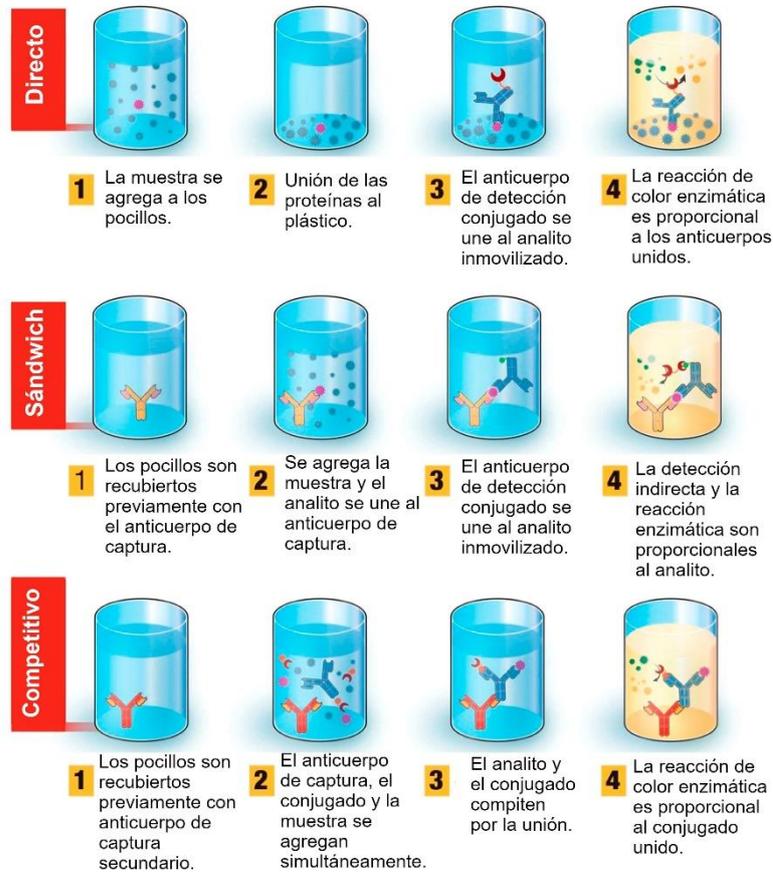
REFERENCIAS

1. Tsang, B.K., Armstrong, D.T. and Whitfield, J.F., Steroid biosynthesis by isolated human ovarian follicular cells in vitro, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 51: 1407-1411.
2. Gore-Langton, R.E. and Armstrong, D.T., Follicular steroidogenesis and its control. In: Knobil, E., and Neill, J. et al., Ed. The Physiology of Reproduction. Raven Press, New York; 1988: 331-385.
3. Hall, P.F., Testicular steroid synthesis: Organization and regulation. In: Knobil, E., and Neill, J. et al., Ed. The Physiology of Reproduction. Raven Press, New York; 1988: 975-998.
4. Siiteri, P.K., Murai, J.T., Hammond, G.L., Nisker, J.A., Raymoure, W.J. and Kuhn, R.W., The serum transport of steroid hormones, Rec. Prog. Horm. Res., 1982; 38: 457-510.
5. Baird, D.T., Ovarian steroid secretion and metabolism in women. In: James, V.H.T., Serio, M. and Giusti, G., Eds. The Endocrine Function of the Human Ovary. Academic Press, New York; 1976: 125-133.

Distribuido por:
Grupo Industrial MexLab S.A. de C.V.
01800-111-4343
www.grupomexlab.com

Rev. 07-2018

Anexo N° 5. Principio de los tipos de método ELISA



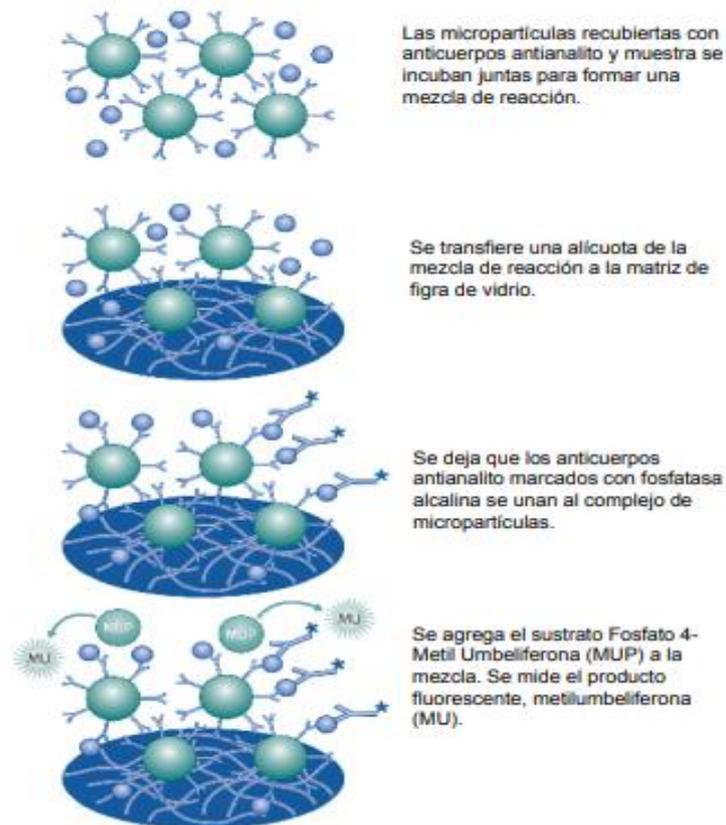
Fuente: <http://www.finlay.sld.cu/ediciones.htm>

Anexo N° 6. Principio del método de RIA



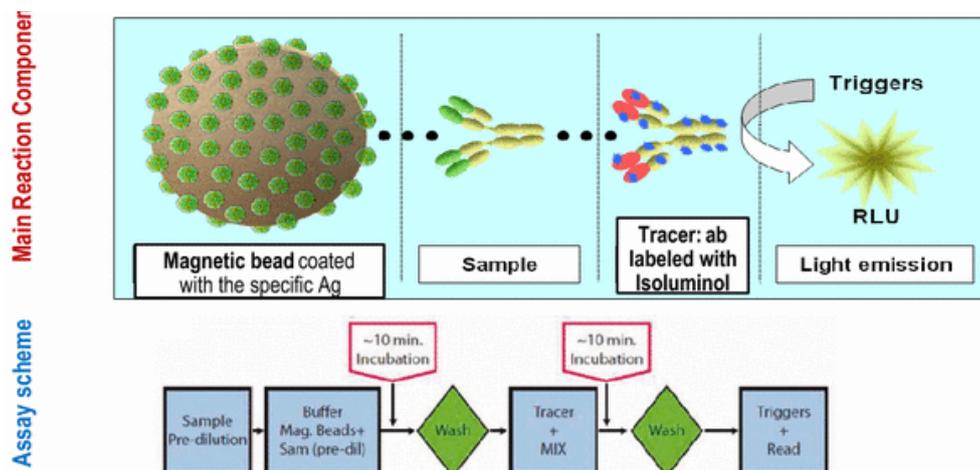
Fuente: <https://es.slideshare.net/bryanpriego/radioinmunoensayo-elisa-y-western-blot>

Anexo N° 7. Principio del método de MEIA



Fuente: http://www.alergomed.org/uploads/1/0/0/2/10021998/lectura_prctica_-_inmunoensayos_1.pdf

Anexo N° 8. Principio del método de CLIA



Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177911000426>

Anexo N° 9. Artículos seleccionados según el diagrama de flujo

N°	Año	Base de Datos	Autor	Título en inglés	Título en español
1	2014	PubMed	Mehmet et al.	The Diagnostic Value of β -Human Chorionic Gonadotropin, Progesterone, and Ischemia-Modified Albumin and Their Combined Use in the Prediction of First Trimester Abortions	El valor diagnóstico de la β -gonadotropina coriónica humana, la progesterona y la albúmina modificada por isquemia y su uso combinado en la predicción de abortos en el primer trimestre
2	2015	PubMed	Yalçın et al	The value of placental protein 13, b-human chorionic gonadotropin and progesterone in the prediction of spontaneous abortions in patients with threatened spontaneous abortion	El valor de la proteína placentaria 13, b-gonadotropina coriónica humana y progesterona en la predicción de abortos espontáneos en pacientes con amenaza de aborto espontáneo
3	2015	PubMed	Ku et al.	How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage?	¿Cómo podemos predecir mejor el riesgo de aborto espontáneo entre las mujeres que experimentan una amenaza de aborto espontáneo?
4	2016	Google Académico	Izurieta E.	Determination of progesterone in pregnant women and its relationship with abortion in the first trimester of pregnancy who come	Determinación de la progesterona en mujeres embarazadas y su relación con el aborto en el primer trimestre de gestación

				to be treated at the Ambato Teaching Hospital.	que acude a ser atendidas en el Hospital Docente Ambato.
5	2017	Elsevier	Mansy et al.	CA125, progesterone & β -hCG in prediction of first trimester abortion.	CA125, progesterona y β -hCG en la predicción del aborto en el primer trimestre.
6	2017	PubMed	Lek et al.	Validation of serum progesterone <35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage.	Validación de la progesterona <35 nmol/L como predictor de aborto espontáneo entre mujeres con amenaza de aborto espontáneo.
7	2017	PubMed	Xu et al.	Sex Hormone Metabolism and Threatened Abortion. Medical Science Monitor.	Metabolismo de las hormonas sexuales y amenaza de aborto. Monitor de ciencias médicas.
8	2018	Google Académico	Ayala et al.	Risk factors for spontaneous abortion in primigravidas Hospital Carlos Lanfranco La Hoz.	Factores de riesgo de aborto espontáneo en primigestas Hospital Carlos Lanfranco La Hoz.
9	2019	Google Académico	Chulluncuy et al.	Risk factors associated with the threat of abortion at the Huaycan Hospital during 2019.	Factores de riesgo asociados a la amenaza de aborto en el Hospital de Huaycan durante el año 2019.
10	2019	Google Académico	Chaparro O.	Association of cervicovaginitis and threatened abortion in pregnant women in a Family Medical Unit.	Asociación de cervicovaginitis y amenaza de aborto en embarazadas de una Unidad Médica Familiar.

11	2019	PubMed	Kadam et al	Predictive Value of Single Serum Progesterone Level for Viability in Threatened Miscarriage	Valor predictivo del nivel único de progesterona sérica para la viabilidad en caso de amenaza de aborto espontáneo
12	2019	PubMed	Xu et al.	Higher β -human chorionic gonadotropin and estrogen levels during the first 6 weeks of pregnancy are associated with threatened abortion.	Los niveles más altos de gonadotropina coriónica humana y estrógeno durante las primeras 6 semanas de embarazo se asocian con amenaza de aborto.
13	2020	Gale Academic	Sakar et al.	The Ability of a Single Serum Progesterone Measurement to Predict the Prognosis of First Trimester Pregnancy.	La capacidad de una única medición de progesterona sérica para predecir el pronóstico del embarazo en el primer trimestre.
14	2020	Google Académico	López et al.	Epidemiological risk factors associated with spontaneous abortion.	Factores epidemiológicos de riesgo asociados al aborto espontáneo.
15	2020	Scielo	Rodríguez et al.	Study on epidemiological aspects that influence spontaneous abortion.	Estudio sobre aspectos epidemiológicos que influyen en el aborto espontáneo.
16	2020	Scielo	Silva et al.	Factors associated with spontaneous abortion: a systematic review.	Factores asociados al aborto espontáneo: una revisión sistemática.
17	2020	Gale Academic	Sunil et al.	A study on risk factors of abortion in a tertiary care hospital in Thrissur District, Kerala.	Un estudio sobre los factores de riesgo del aborto en un hospital de atención terciaria en el distrito de Thrissur, Kerala.

18	2020	Google Académico	Saleh et al.	Serum progesterone and serum b-HCG levels in first trimester threatened abortion.	Los niveles séricos de progesterona y b-HCG en suero en el primer trimestre amenazaron con un aborto.
19	2020	Elsevier	Friss et al.	Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of early pregnancy location and viability compared with hCG, progesterone and estradiol	Receptor activador del plasminógeno uroquinasa soluble (suPAR) como biomarcador de la localización y viabilidad temprana del embarazo en comparación con hCG, progesterona y estradiol
20	2021	Scielo	Patiño et al.	Frequency of spontaneous abortions in patients attend the Gynecology-Obstetrics service of the Hospital the Clinicals.	Frecuencia de abortos espontáneos en pacientes que acuden al servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital de Clínicas.
21	2021	PubMed	Salas et a.	Predictive value of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin for pregnancy outcomes in threatened abortion in first-trimester viable pregnancies.	Valor predictivo de la gonadotropina coriónica humana para los resultados del embarazo en caso de amenaza de aborto en embarazos viables en el primer trimestre.
22	2021	PubMed	Li et al.	Significance of dynamically monitoring serum estrogen and β -human chorionic gonadotropin in early pregnancy assessment.	Importancia de la monitorización dinámica de los estrógenos séricos y la gonadotropina coriónica humana β en la evaluación temprana del embarazo.
23	2022	Gale Academic	Khalid et al.	Serum Estradiol levels during First Trimester of Pregnancy. Pakistan.	Niveles séricos de estradiol durante el primer trimestre del embarazo. Pakistán.

24	2022	PubMed	Simren et al.	Predictive value of single serum progesterone level for viability in threatened miscarriage.	Valor predictivo del nivel único de progesterona sérica para la viabilidad en caso de amenaza de aborto espontáneo.
25	2022	PubMed	Ghaedi et al.	Performance of single serum progesterone in the evaluation of symptomatic first-trimester pregnant patients: a systematic review and meta-analysis.	Rendimiento de la progesterona sérica en la evaluación de pacientes embarazadas sintomáticas en el primer trimestre: una revisión sistemática y un metaanálisis.
26	2022	Google Académico	Iza et a.	Threat of preterm birth prediction, prevention and management.	Amenaza de parto prematuro predicción prevención y manejo.
27	2022	Google Académico	Hernández et al.	Determinant risk factors for spontaneous abortion in women from the obstetrics-gynecology service of the San Vicente de Paúl Hospital 2022.	Factores de riesgo determinantes del aborto espontáneo en mujeres del servicio de gineco-obstetricia del Hospital San Vicente de Paúl 2022.
28	2022	PubMed	Deng et al.	Prediction of miscarriage in first trimester by serum estradiol, progesterone and β -human chorionic gonadotropin within 9 weeks of gestation.	Predicción de aborto espontáneo en el primer trimestre mediante estradiol sérico, progesterona y gonadotropina coriónica humana β dentro de las 9 semanas de gestación.
29	2023	Gale Academic	Elsheikh et al.	Development of radioimmunoassay system for determination of human chorionic gonadotropin in human sera.	Desarrollo de un sistema de radioinmunoensayo para la determinación

					de gonadotropina coriónica humana en sueros humanos.
30	2023	Google Académico	Cañarte et al.	Cytomegalovirus infection: evolution of symptoms and prevention of the disease.	Infección por Citomegalovirus: evolución de la sintomatología y prevención de la enfermedad.
31	2024	Google Académico	Gong et al.	Can single progesterone concentration predict miscarriage in early pregnant women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis.	¿Puede la concentración de progesterona predecir el aborto espontáneo en mujeres embarazadas con amenaza de aborto espontáneo: una revisión sistemática y un metaanálisis?