

## VIDAS<sup>®</sup> TSH (TSH)



VIDAS TSH es una prueba cuantitativa automatizada en los instrumentos de la familia VIDAS que permite la valoración inmunoenzimática de la hormona estimulante de la tiroides en suero o plasma humano (heparina de litio) con la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

### INTRODUCCIÓN Y OBJETO DE LA PRUEBA

La hormona tirotrópica u hormona tiroideoestimulante (TSH) es una glicoproteína con un peso molecular de 28.000 a 30.000 daltons. Está constituida por 2 subunidades peptídicas  $\alpha$  y  $\beta$  unidas en forma no covalente. La subunidad  $\alpha$ , compuesta por 92 aminoácidos, es similar a las de la FSH, de la LH, y de la hCG. La subunidad  $\beta$ , compuesta por 112 aminoácidos, determina la especificidad biológica e inmunológica de la hormona. A estas subunidades peptídicas están ligados residuos glucánicos (1, 3).

La TSH es producida por las células tirotropas de la hipófisis anterior. Su secreción en la circulación sanguínea sigue un ritmo circadiano cuyo máximo se alcanza entre la 1 h y las 2 h de la madrugada.

La TSH constituye el principal factor de estimulación de la glándula tiroidea que determina la producción de las hormonas tiroideas T3 y T4. De regreso, estas hormonas tiroideas ejercen un retrocontrol sobre la hipófisis anterior que frena la secreción de TSH. La secreción de TSH está además, bajo el control del sistema nervioso central mediante un neuropéptido hipotalámico, la TRH, y de neuromoduladores como la somatostatina o la dopamina.

En el caso de hipertiroidismo (enfermedad de Basedow, adenomas tiroideos, tiroiditis inflamatorias), la concentración de TSH se ve enormemente disminuida, siendo incluso indetectable. En raras formas de hipertiroidismo de origen alto, al no tener efecto el retrocontrol negativo de las hormonas tiroideas, la tasa de TSH no se ve disminuida.

En los hipotiroidismos primitivos, la concentración de TSH es siempre muy netamente superior a la normal, y va acompañada de una disminución de los valores de hormonas tiroideas.

En los hipotiroidismos parciales o frustrados, un aumento moderado de la TSH permite mantener una producción tiroidea normal, pudiendo mantenerse este estado durante muchos años sin trastorno clínico evidente (2).

La prueba VIDAS TSH es una ayuda al diagnóstico de los desórdenes tiroideos o hipofisarios.

### PRINCIPIO

El principio de la prueba asocia el método inmunoenzimático tipo sandwich en una etapa a una detección final en fluorescencia (ELFA).

El cono (SPR<sup>®</sup>) de uso único sirve a la vez de fase sólida y de sistema de pipeteo. Los otros reactivos de la reacción inmunológica están listos para su uso y previamente repartidos en el cartucho.

Todas las etapas de la prueba son efectuadas automáticamente por el instrumento. Están constituidas por una sucesión de ciclos de aspiración/ expulsión del medio reactivo. La muestra es tomada y luego transferida a las cubetas que contienen el anticuerpo anti-TSH marcado con fosfatasa alcalina (conjugado). La mezcla muestra/ conjugado es aspirada y luego expulsada varias veces por el cono. Esta operación permite que el antígeno se una por una parte a las inmunoglobulinas fijadas en el cono y por otra al conjugado, formando así un "sandwich".

Las etapas de lavado eliminan los compuestos no fijados. Durante la etapa final de revelado, el sustrato (4-Metil-umbeliferil fosfato) es aspirado y luego expulsado en el cono; la enzima del conjugado cataliza la reacción de hidrólisis de este sustrato en un producto (4-Metil-umbeliferona) cuya fluorescencia emitida se mide a 450 nm. El valor de la señal de fluorescencia es proporcional a la concentración del antígeno presente en la muestra.

Al final de la prueba, los resultados son calculados automáticamente por el instrumento en relación con una curva de calibración memorizada, y luego se imprimen.

**COMPOSICIÓN Y RECONSTITUCIÓN DE LOS REACTIVOS DEL EQUIPO (60 PRUEBAS):**

60 cartuchos TSH	STR	Listos para su uso.
60 conos TSH 2 x 30	SPR	Listos para su uso. Conos sensibilizados con inmunoglobulinas monoclonales de ratón anti-TSH.
Control TSH 1 x 3 ml (lío-filizado)	C1	Reconstituir con 3 ml de agua destilada. Esperar de 5 a 10 minutos y después homogeneizar. Tras su reconstitución, es estable 14 días a 2-8°C o hasta la fecha de caducidad del envase a - 25 ± 6°C. Son posibles 5 ciclos de congelación/ descongelación. Suero humano* + TSH humana + conservantes. Los datos MLE indican el intervalo de confianza en µIU/ml (micro unidad internacional por mililitro) ("Control C1 Dose Value Range").
Calibrador TSH 1 x 2 ml (lío-filizado)	S1	Reconstituir con 2 ml de agua destilada. Esperar de 5 a 10 minutos y después homogeneizar. Tras su reconstitución, es estable 14 días a 2-8°C o hasta la fecha de caducidad del envase a - 25 ± 6°C. Son posibles 5 ciclos de congelación/ descongelación. Suero de ternera + TSH humana + conservantes. Los datos MLE indican la concentración en µIU/ml ("Calibrator (S1) Dose Value") y el intervalo de confianza en "Relative Fluorescence Value" (Calibrator (S1) RFV Range)".
Diluyente TSH 1 x 3 ml (líquido)	R1	Listo para su uso. Suero de ternera + azida sódica 0,9 g/l.
Especificaciones de los datos de fabricación necesarias para la calibración de la prueba:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos MLE (Master Lot Entry) suministrados en el equipo,</li> <li>• Código de barras MLE impreso en la etiqueta del envase.</li> </ul>		
1 Ficha técnica suministrada en el equipo o a descargar en <a href="http://www.biomerieux.com/techlib">www.biomerieux.com/techlib</a> .		

\* Se ha comprobado la ausencia de antígeno HBs, de anticuerpos anti-VIH1, VIH2 y de anticuerpos anti-VHC. No obstante, puesto que ninguna prueba puede aportar una garantía absoluta, este producto debe ser manipulado con las precauciones de uso relativas a los productos potencialmente infecciosos.

**El cono**

El cono es sensibilizado en el momento de la fabricación con inmunoglobulinas monoclonales de ratón anti-TSH. Cada cono está identificado con el código TSH. Extraer únicamente el número de conos necesarios y **luego cerrar bien la bolsa**.

**El cartucho**

El cartucho está compuesto por 10 cubetas recubiertas por una hoja de aluminio sellada y etiquetada. En la etiqueta hay un código de barras donde figura principalmente el código de la prueba, el número de lote y la fecha de caducidad del equipo. La primera cubeta lleva una parte precortada para facilitar la introducción de la muestra. La última cubeta es una cubeta que permite la lectura en fluorescencia. Los distintos reactivos necesarios para el análisis están contenidos en las cubetas intermedias.

**Descripción del cartucho TSH**

Cubetas	Reactivos
1	Cubeta de muestra.
2 - 3 - 4 - 5	Cubetas vacías.
6	Conjugado: inmunoglobulinas monoclonales de ratón anti-TSH marcadas con fosfatasa alcalina + azida sódica 1 g/l (400 µl).
7 - 8	Tampón de lavado: fosfato de sodio (0,01 mol/l) pH 7,4 + azida sódica 1 g/l (600 µl).
9	Tampón de lavado: dietanolamina* (1,1 mol/l o sea 11,5 %, pH 9,8) + azida sódica 1 g/l (600 µl).
10	Cubeta de lectura con sustrato: 4-Metil-umbeliferil fosfato (0,6 mmol/l) + dietanolamina** (DEA) (0,62 mol/l o sea 6,6%, pH 9,2) + azida sódica 1 g/l (300 µl).

\* Palabra de advertencia : **PELIGRO**

Indicación de peligro

H318 : Provoca lesiones oculares graves.

H373 : Puede provocar daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.

H315 : Provoca irritación cutánea.

H302 : Nocivo en caso de ingestión.

Consejo de prudencia

P280 : Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P305 + P351 + P338 : EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.

P309 + P311 : EN CASO DE exposición o si se encuentra mal: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.

\*\* Palabra de advertencia : **PELIGRO**

Indicación de peligro

H318 : Provoca lesiones oculares graves.

Consejo de prudencia

P280 : Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P305 + P351 + P338 : EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.

Para más información, consulte la ficha de seguridad.

**MATERIALES Y DESECHABLES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS**

- Pipeta de punta desechable de 2ml, 3ml y 200µL.
- Guantes sin talco de uso único.
- Para otros materiales y desechables específicos, consultar el Manual de Utilización del instrumento.
- Instrumento de la familia VIDAS.

**PRECAUCIONES DE USO**

- Para diagnóstico *in vitro* únicamente.
- Para uso profesional únicamente.
- Este equipo contiene componentes de origen humano. Ningún método de análisis actualmente conocido puede garantizar de forma absoluta que estos productos no contienen ningún agente patógeno transmisible. Se recomienda manipularlos con las precauciones de uso relativas a los productos potencialmente infecciosos (consultar el Manual de bioseguridad en el laboratorio – OMS - Ginebra - última edición).

- Este equipo contiene componentes de origen animal. Puesto que el control sobre la procedencia y/o el estado sanitario de los animales no puede garantizar de forma absoluta que estos productos no contengan ningún agente patógeno transmisible, se recomienda manipularlos con las precauciones de uso relativas a los productos potencialmente infecciosos (no ingerir; no inhalar).
- No utilizar los conos cuya bolsa esté perforada.
- No utilizar cartuchos visiblemente alterados (hoja de aluminio o de plástico dañada).
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del equipo.
- No mezclar los reactivos (o consumibles) de lotes diferentes.
- No utilizar **guantes con talco**, ya que el talco puede falsear los resultados en algunas pruebas inmunoenzimáticas.

- Los reactivos del equipo contienen un conservante (azida sódica) susceptible de reaccionar con las tuberías de plomo o de cobre, formando azidas metálicas explosivas. Se recomienda enjuagar con agua todos los vertidos.
- El tampón de lavado (cubeta 9 del cartucho) contiene un agente nocivo (dietanolamina 11,5 %). Referirse a las indicaciones de peligro "H" y a las medidas de precaución "P" indicadas anteriormente.
- El substrato (cubeta 10 del cartucho) contiene un agente irritante (dietanolamina 6,6%). Referirse a las indicaciones de peligro "H" y a las medidas de precaución "P" indicadas anteriormente.
- Las salpicaduras deben tratarse con un líquido detergente o con una solución de lejía que contenga al menos un 0,5% de hipoclorito de sodio. Consultar en el Manual de Utilización para eliminar los derramamientos producidos sobre o en el interior del instrumento. No someter a autoclave productos con lejía.
- El instrumento debe limpiarse y desinfectarse con regularidad (consultar el Manual de Utilización).

#### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- Conservar el equipo VIDAS TSH a 2-8°C.
- **No congelar los conos ni los cartuchos.**
- **Dejar a 2-8°C los reactivos no utilizados.**
- Al abrir el equipo, comprobar la integridad de la(s) bolsas de conos y que cierra(n) correctamente. En caso contrario, no utilizar los conos.
- **Después de cada uso, cerrar bien la bolsa con su deshidratante para conservar la estabilidad de los conos y llevar de nuevo todo el equipo a 2-8°C.**
- Todos los componentes son estables hasta la fecha de caducidad indicada en las etiqueta del equipo cuando son conservados en las condiciones recomendadas. Para modos de conservación especiales, consultar la tabla de composición del equipo.

#### MUESTRAS

##### Tipo y toma de muestras:

Suero o plasma (tubo con bolas separadoras, tubo con gel separador, tubo con heparina de litio).

Se aconseja que cada laboratorio valide el tipo de tubo de toma de muestras utilizado.

Puesto que la presencia de EDTA comporta una disminución de los valores medidos, **no debe utilizarse el plasma tomado en EDTA.**

Para esta valoración no se ha observado ninguna influencia significativa:

- hemólisis (después de sobrecargar las muestras con hemoglobina: de 0 a 300 µmol/l (monómero)),
- lipemia (tras sobrecarga de muestras en lípidos de 0 a 5 mg/ml de equivalente en triglicéridos),
- bilirrubinemia (tras sobrecarga de muestras en bilirrubina de 0 a 513 µmol/l).

No obstante, se aconseja no utilizar muestras visiblemente hemolizadas, lipémicas o ictéricas, y efectuar si es posible una nueva toma.

##### Estabilidad de las muestras:

Las muestras pueden conservarse 48 horas como máximo a 2-8 °C en tubos con tapón; si se requiere una conservación más larga, congelar el suero o plasma a  $-25 \pm 6$  °C durante 2 meses como máximo. Evitar las congelaciones y descongelaciones sucesivas.

#### INSTRUCCIONES DE USO

**Para instrucciones completas, consultar el Manual de Utilización.**

##### Lectura de los datos MLE

Antes de usar un nuevo lote de reactivos, las especificaciones (o datos de fábrica) deben introducirse en el equipo con ayuda de los datos MLE.

Si esta operación no se efectúa **antes de comenzar los tests**, el equipo no podrá imprimir resultados.

Es posible introducir los datos MLE de forma manual o de forma automática dependiendo del equipo (consulte el Manual de Usuario).

**Nota: Las especificaciones (o datos de fábrica) se introducen solo una vez por cada lote.**

##### Calibración

La calibración, mediante el calibrador incluido en el equipo, debe efectuarse con cada nuevo lote después de introducir las especificaciones de dicho lote, y luego cada 14 días. Esta operación permite ajustar la calibración a cada instrumento y a la eventual evolución del reactivo a lo largo del tiempo.

El calibrador, identificado por S1, debe analizarse **en doble** (ver Manual de Utilización). El valor del calibrador debe estar comprendido dentro de los límites de RFV "Relative Fluorescence Value" fijados. En caso contrario, volver a efectuar una calibración.

**Realización de la prueba**

1. **Sacar únicamente los reactivos necesarios, dejarlos 30 minutos a temperatura ambiente antes de usarlos.**
2. Utilice un cartucho "TSH" y un cono "TSH" para cada muestra, control o calibrador que se haya de evaluar. **Verificar que la bolsa de los conos está bien cerrada después de cada utilización.**
3. La prueba se identifica por el código "TSH" en el sistema. El calibrador, identificado obligatoriamente como "S1", debe ser utilizado **en doble**. Si debe probarse el control, será identificado como C1.
4. Mezcle el calibrador, el control y las muestras con un mezclador de tipo Vortex (para suero o plasma separado del sedimento).

**5. Para este test, el volumen de muestra, control y calibrador es 200 µL.**

6. Introduzca los cartuchos "TSH" y conos "TSH" en el sistema. Comprobar la correcta concordancia de códigos (colores y letras) entre el cono y el cartucho.
7. Iniciar el análisis como se indica en el Manual de Utilización. Todas las etapas son gestionadas automáticamente por el instrumento.
8. Vuelva a cerrar los viales y retórnalos a la temperatura adecuada tras pipetear.
9. La duración de la prueba es de aproximadamente 40 minutos. Al finalizar el análisis, retirar los conos y los cartuchos del instrumento.
10. Eliminar los conos y los cartuchos utilizados en un recipiente apropiado.

**RESULTADOS E INTERPRETACIÓN**

Al finalizar la prueba, los resultados son automáticamente analizados por el sistema informático. El instrumento efectúa dos valoraciones de fluorescencia en la cubeta de lectura para cada una de las pruebas. La primera lectura toma en cuenta el ruido de fondo debido a la cubeta sustrato antes de la puesta en contacto del sustrato con el cono. La segunda lectura se efectúa después de la incubación del sustrato con la enzima presente en el cono. El cálculo del RFV (Relative Fluorescence Value) resulta de la diferencia de las dos valoraciones. Aparece en la hoja de resultados.

Los resultados en TSH son calculados automáticamente por el instrumento en relación con una curva de calibración memorizada (modelo matemático: modelo logístico con 4 parámetros) y se expresan en µIU/ml (2º IRP 80/558).

Las muestras que presenten concentraciones de TSH superiores a 60 µIU/ml deben reanalizarse tras dilución en el diluyente TSH (R1). Si el factor de dilución no ha sido introducido durante la creación de la lista de trabajo (ver el Manual de Usuario), multiplicar el resultado por el factor de dilución para obtener la concentración de la muestra.

La interpretación de los resultados de la prueba debe efectuarse teniendo en cuenta el contexto clínico y eventualmente los resultados de otras pruebas.

**CONTROL DE CALIDAD**

En cada equipo VIDAS TSH se incluye un control.

Este control debe utilizarse al abrir cada nuevo kit con el fin de comprobar la ausencia de alteración de los reactivos. Cada calibración debe comprobarse asimismo mediante este control. Para que el instrumento pueda comprobar el valor del control, éste debe identificarse como C1.

Si el valor del control se desvía de los valores esperados, los resultados no pueden ser validados.

**Observación**

Es responsabilidad del usuario asegurarse de que el control de calidad se aplica en conformidad con la legislación local en vigor.

**LIMITES DE LA PRUEBA**

Con determinados sueros que contengan anticuerpos dirigidos contra componentes del reactivo, puede hallarse una interferencia,

Los resultados de una determinación de TSH deben interpretarse en el marco de una evaluación clínica. En caso de discordancia, este balance debe completarse con la valoración de las hormonas tiroideas.

**VALORES ESPERADOS**

Eutiroidismo: 0,25 - 5 µIU/ml.

Hipertiroidismo: < 0,15 µIU/ml.

Hipotiroidismo: > 7 µIU/ml.

Estos resultados se dan a título indicativo; se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia sobre una población rigurosamente seleccionada.

**RESULTADOS**

Los estudios de VIDAS TSH han obtenido los siguientes resultados:

**Rango de medida**

El rango de medida del equipo VIDAS TSH alcanza hasta 60 µIU/ml.

**Límite de detección analítica**

Se define como la menor concentración en TSH significativamente distinta de la concentración cero, con una probabilidad del 95%: **0,05 µIU/ml.**

**Efecto Hook**

No se ha observado ningún efecto Hook hasta concentraciones en TSH de 2.500 µIU/ml.

**Precisión**Reproducibilidad intra-análisis:

Se analizaron cinco muestras 30 veces en una misma serie.

Muestra	1	2	3	4	5
Concentración media (µIU/ml)	1,05	1,88	8,28	24,90	33,40
CV %	4,7	4,1	2,8	3,7	2,4

Reproducibilidad inter-análisis:

Se valoraron cinco muestras en simple en 24 series en un mismo instrumento VIDAS en un periodo de 9 semanas.

Muestra	1	2	3	4	5
Concentración media (µIU/ml)	0,84	2,21	8,05	20,50	31,40
CV %	3,5	4,3	3,1	3,8	3,2

**Especificidad:**

Compuestos analizados	% de reacciones cruzadas
TSH	100
LH	< 0,01
FSH	< 0,01
hCG	< 0,01

**Exactitud**Prueba de dilución

Se diluyeron tres muestras en el diluyente TSH y se analizaron en simple en 3 series. La concentración media medida en relación con la concentración esperada se expresa en porcentaje medio de recuperación.

Muestras n°	Factor de dilución	Concentración media esperada (µIU/ml)	Concentración media medida (µIU/ml)	Porcentaje de recuperación medio (%)
1	1/1	9,00	9,00	100
	1/2	4,50	4,36	97
	1/4	2,20	2,28	102
	1/8	1,10	1,12	100
	1/16	0,60	0,59	105
	1/32	0,30	0,27	96
2	1/1	22,50	22,50	100
	1/2	11,20	11,96	107
	1/4	5,60	5,91	105
	1/8	2,80	2,94	105
	1/16	1,40	1,51	108
	1/32	0,70	0,71	102
3	1/1	38,90	38,90	100
	1/2	19,50	17,90	92
	1/4	9,70	9,50	98
	1/8	4,90	4,64	95
	1/16	2,40	2,34	96
	1/32	1,20	1,10	91

**ELIMINACIÓN DE LOS RESIDUOS**

Eliminar los reactivos utilizados o no utilizados así como los materiales de un solo uso contaminados siguiendo los procedimientos relativos a los productos infecciosos o potencialmente infecciosos.

Es responsabilidad de cada laboratorio la gestión de sus desechos y efluentes según su naturaleza y peligrosidad, garantizando (o haciendo garantizar) su tratamiento y eliminación, según las reglamentaciones aplicables.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. GREEN E.D., BAENZIGER J.U. Asparagine-linked oligosaccharides on Lutropin, Follitropin and Thyrotropin. J Biol Chem, 1988, 263, 25-35.
2. SCANLON M.F., TOFT A.D. Regulation of Thyrotropin Secretion. In BRAVERMAN L.E. and UTIGER R.D. eds. Werner and Ingbar's The Thyroid, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 220-240.
3. WONDISFORD F.E., MAGNER J.A. and WEINTRAUB B.D., Chemistry and Biosynthesis of Thyrotropin. In BRAVERMAN L.E. and UTIGER R.D. eds. Werner and Ingbar's The Thyroid, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 190-207.

**TABLA DE SÍMBOLOS**

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Fabricante
	Límite de temperatura
	Fecha de caducidad
	Código de lote
	Consulte las instrucciones de uso
	Contenido suficiente para <n> ensayos
	Fecha de fabricación

**HISTÓRICO DE REVISIONES**Categoría de tipo de cambio :

N/A

No aplica (primera modificación)

Corrección

Corrección de anomalías en la documentación

Cambio técnico

Adición, revisión y/o eliminación de información relativa al producto

Administrativo

Implementación de cambios no técnicos notables para el usuario.

**Nota :**

*Los cambios menores de errores tipográficos, gramaticales, y de formato no aparecen incluidos en el historial de revisiones.*

Fecha de publicación	Versión	Tipo de cambio	Resumen de cambios
2015/01	06266K	Administrativo	TABLA DE SÍMBOLOS HISTÓRICO DE REVISIONES
		Cambio técnico	COMPOSICIÓN Y RECONSTITUCIÓN DE LOS REACTIVOS DEL EQUIPO (60 PRUEBAS) PRECAUCIONES DE USO INSTRUCCIONES DE USO

BIOMERIEUX, el logo de BIOMERIEUX, SPR y VIDAS son marcas utilizadas, depositadas y/o registradas pertenecientes a bioMérieux, o a una de sus filiales, o a cada una de sus sociedades.

El resto de marcas y nombres de productos mencionados pertenecen a sus propietarios respectivos.