



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Laboratorio
Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Título: Marcadores tumorales en patologías de tiroides

Autora: Katheryn Isabel Pilco Pintag

Tutora: Msc. Paola Monar Basantes

Riobamba - Ecuador

2022

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: “Marcadores tumorales en patologías de tiroides”, presentado por Katheryn Isabel Pilco Pintag y dirigida por la Msc.Paola Monar Basantes, una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para constancia de lo expuesto firman:

MgS. Mercedes Balladares

Presidente del Tribunal


.....
Firma


MgS. Yisela Ramos

Miembro del Tribunal


.....
Firma


MgS. Félix Falconi

Miembro del Tribunal


.....
Firma

DECLARACIÓN EXPRESA DE TUTORÍA

Yo, Msc.Paola Monar Basantes, en calidad de tutora en el presente tema titulado “Marcadores tumorales en patologías de tiroides”, propuesto por Katheryn Isabel Pilco Pintag, egresada de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, declaro que ha sido orientada durante su ejecución, ajustándose a las normas establecidas por la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la UNACH, y luego de realizar las debidas correcciones razón por la cual autorizo su presentación. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.



.....
Msc. Paola Monar Basantes

Docente de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

“La responsabilidad del contenido de este Proyecto de Graduación, corresponde exclusivamente a la autora Katheryn Isabel Pilco Pintag y a la directora del proyecto Msc. Paola Monar Basantes; y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo”.



.....

Katheryn Isabel Pilco Pintag

C.I. 060464508-5

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme sus puertas para formar parte de tan prestigiosa institución y permitirme formarme como profesional.

A mis docentes quienes fueron un gran apoyo al impartir sus conocimientos con dedicación y paciencia, orientándome durante el transcurso de la carrera.

A mi tutora Msc. Paola Monar Basantes mi agradecimiento por su paciencia y guía para culminar el proyecto de investigación.

Katheryn Isabel Pilco Pintag

DEDICATORIA

A la memoria de mi padre Carlos Pilco que siempre creyó en mí y estuvo apoyándome en las buenas y en las malas, dándome consejos y corrigiéndome en mis errores, gracias a su sacrificio pudo darme la mejor herencia que es el estudio.

A mi madre María Pintag, por ser un pilar fundamental en mi vida, gracias a su apoyo incondicional en cada una de mis decisiones y tropiezos, por cada uno de sus consejos para ser una mejor persona, por no dejarme caer y apoyarme para poder culminar con éxito mi carrera, así como también a mis hermanos Carlos y Marcelo.

Katheryn Isabel Pilco Pintag.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	11
Glándula tiroides	13
Principales patologías tiroideas.....	14
Hipotiroidismo	14
Hipertiroidismo	15
Nódulo tiroideo	15
Cáncer de tiroides.....	15
Marcadores Tumorales.....	16
Características:	17
Clasificación.....	17
Utilidad.....	17
Principales marcadores tumorales en patologías de tiroides.....	18
Tiroglobulina.....	18
Calcitonina	20
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	23
Tipo de investigación	23
Técnica e instrumento	23
Población.....	23
Muestra	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Estrategia de búsqueda.....	26
Procesamiento de la investigación	26
Consideraciones éticas	27
CAPÍTULO III. DESARROLLO	28
Tiroglobulina y calcitonina en el diagnóstico de cáncer.....	28
Concentración de tiroglobulina en pacientes sanos	29
Intervalos de referencia de calcitonina	31
Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de tiroides.....	34
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	46

INDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Diagrama de flujo.	25
---	----

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de referencia de Tg.....	18
Tabla 2. Valores de referencia de calcitonina.....	21
Tabla 3. Tiroglobulina y calcitonina como marcadores tumorales para el diagnostica de CDT y CMT.....	28
Tabla 4. Concentración de tiroglobulina en pacientes sanos en base a diferentes estudios	30
Tabla 5. Intervalos de referencia de concentración de calcitonina en pacientes sanos	32
Tabla 6. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de tiroides	35

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Representación gráfica de la glándula tiroides y sus relaciones anatómicas.....	47
Anexo 2. Estructura química de las hormonas tiroides tiroxina y triyodotironina.....	47
Anexo 3. Tiroglobulina, representación en 3D	48
Anexo 4. Calcitonina.....	48
Anexo 5. Representación esquemática del flujo de trabajo para el ensayo de cromatografía líquida en tándem de espectrometría de masas (LC-MS/MS) para tiroglobulina.	49
Anexo 6. Inserto tiroglobulina.....	50
Anexo 7. Inserto calcitonina.....	52

RESUMEN

Los marcadores tumorales permiten evaluar la gravedad de una afección, estos se pueden encontrar en células cancerosas o normales del cuerpo, son herramientas esenciales en la interpretación de resultados, seguimiento, tratamiento y la investigación de enfermedades que afectan la tiroides. El objetivo de la presente revisión fue distinguir los marcadores tumorales más utilizados en la práctica clínica como ayuda diagnóstica de las diferentes patologías tiroideas. Basándose en una metodología de tipo descriptiva y documental, se desarrolló a partir de una búsqueda exhaustiva de documentos científicos publicados en bases de datos digitales que incluyo PubMed, Google Académico, Scielo, Lilacs, Scopus, Redalyc, Medigraphic, libros y repositorios digitales, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se revisaron 56 artículos seleccionando 30 para su descripción en el desarrollo. Las patologías tiroideas constituyen un importante problema a nivel mundial que causa complicaciones a largo plazo, de modo que se deben valorar de forma correcta, estableciendo valores específicos dentro de una población. Un valor de tiroglobulina superior a 80 ng/mL puede resultar un marcador fiable del carcinoma diferenciado de tiroides, mientras que una concentración de calcitonina superior a 100 pg/mL es un indicador eficaz para detectar la presencia de cáncer medular de tiroides, en personas sanas se presenta un valor <10 pg/mL. Se pueden cuantificar a través de diferentes ensayos en su mayoría automatizados como el inmunométrico (ICMA), inmunoradiométrico (IRMA) electroquimioluminiscencia (ECLIA) y cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem cuyos procedimientos son eficientes.

Palabras clave: marcadores tumorales, calcitonina, tiroglobulina, patologías tiroideas, cáncer.

ABSTRACT

Tumor markers make it possible to assess the severity of a condition, these can be found in cancerous or normal cells of the body and are essential tools in the interpretation of results, monitoring, treatment and investigation of diseases affecting the thyroid. The objective of the present review was to distinguish the most commonly used tumor markers in clinical practice as a diagnostic aid for the different thyroid pathologies. Based on a descriptive and documentary type methodology, it developed from an exhaustive search of scientific documents published in digital databases including PubMed, Google Scholar, Scielo, Lilacs, Scopus, Redalyc, Medigraphic, books and digital repositories, taking into account the established inclusion and exclusion criteria, 56 articles reviewed and 30 selected for their description in the development. Thyroid pathologies constitute an important worldwide problem that causes long-term complications, so they must be correctly assessed, establishing specific values within a population. A thyroglobulin value above 80 ng/mL can be a reliable marker of differentiated thyroid carcinoma, while a calcitonin concentration above 100 pg/mL is an effective indicator for detecting the presence of medullary thyroid cancer, in healthy individuals a value <10 pg/mL is present. They can be quantified through different assays mostly automated such as immunometric (ICMA), immunoradiometric (IRMA) electrochemiluminescence (ECLIA) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry whose procedures are efficient.

Key words: tumor markers, calcitonin, thyroglobulin, thyroid pathologies, cancer.



Financiado económicamente por:
MARITZA DE LOURDES
CHAVEZ AGUAGALLO

Reviewed by:
Mgs. Maritza Chávez Aguagallo
ENGLISH PROFESSOR
c.c. 0602232324

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La tiroides es un órgano glandular que se encuentra en la región anterior del cuello, produce las hormonas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Cumple con funciones importantes como la síntesis de hormonas que regula el metabolismo del organismo y distintos procesos metabólicos ¹.

Las alteraciones de la glándula tiroides tienen una mayor prevalencia en todas las edades, especialmente en las mujeres con un predominio del 89,65% en patologías tiroideas benignas, a consecuencia de alteraciones y cambios hormonales ^{2,3}. Dentro de las patologías tiroideas más frecuentes se encuentran el hipotiroidismo, hipertiroidismo, nódulo de tiroides y cáncer de tiroides ².

Las enfermedades tiroideas alteran la función de la glándula tiroides, causando niveles altos o bajos de T3, T4 y hormona estimulante de la tiroides (TSH) las cuales son muy importantes en diversos procesos fisiológicos del ser humano, así también en la oxigenación de los tejidos, el metabolismo, funcionamiento cerebral, entre otros por esta razón es importante mantener un adecuado funcionamiento de la glándula tiroides ⁴.

Estas enfermedades pueden aparecer debido a diferentes factores de riesgo como, personas en edad avanzada, raza blanca, fumar, stress, baja o alta consumo de iodo, antecedente familiar de enfermedad tiroidea o autoinmune, antecedentes de radiaciones y de cirugía de tiroides, ingestión de medicamentos anti tiroideos, déficit de hierro, nivel basal de TSH, presencia de anticuerpos anti tiroideos, entre otros ².

En Europa la incidencia anual de hipotiroidismo primario es de 3,5 por 1000 personas y 0.8% en hipertiroidismo ⁴. En Estados Unidos se estima una prevalencia de 1.35% en hipotiroidismo y 0.3 – 0.4 % en hipertiroidismo, para el año 2021 se diagnosticaron alrededor de 44.280 nuevos casos de cáncer de tiroides (12.150 en hombre y 32.130 en mujeres) ^{4,19}.

La supervivencia dependerá con la edad de diagnóstico, su tamaño, el grado de invasión local y la presencia de metástasis ⁸. Cada año se diagnostican más de 40.000 pacientes nuevos.

En América Latina en países como Chile el hipotiroidismo afecta al 18,6% de la población y en México la prevalencia es del 1% ⁵. El hipertiroidismo aparece en 9 de cada 100.000 personas por año esta patología afecta mayoritariamente a las mujeres con baja mortalidad. Brasil, Colombia, Ecuador y Costa Rica presentan las tasas más elevadas de la región ⁶.

Las regiones que presentan las tasas más elevadas de cáncer de tiroides son Brasil (0,014%), Costa Rica (0,012%) y Colombia (0,011%) por cada 100.000 habitantes, afectando principalmente a las mujeres, con una menor tasa de mortalidad ⁹.

En el Ecuador se registra una incidencia de hipotiroidismo del 65% en adultos, 30% en adolescentes, 5% en niños siendo las provincias de Cotopaxi, Chimborazo, Tungurahua y Bolívar las que presentan mayor riesgo de sufrir la enfermedad ⁵. Según datos del INEC del 2017 se informaron 157 caso de hipertiroidismo de los cuales la enfermedad de Graves tuvo una incidencia del 61%, además se reportaron 189 egresos hospitalarios de los cuales 154 eran del sexo femenino ⁶.

Las ciudades con más incidencia de casos en cáncer de tiroides son Quito, Cuenca, Loja, Guayaquil, las ciudades de las provincias de Manabí y el Oro les siguen en frecuencia”. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) que incluye al carcinoma papilar y folicular, comprende más del 90% de este tipo de cáncer ⁹.

Los marcadores tumorales son sustancias producidas por las células tumorales o en respuesta de ciertas patologías del organismo, las cuales desempeñan un papel importante en el pronóstico del cáncer y a su vez su tratamiento. Se pueden encontrar en diferentes fluidos biológicos como sangre, orina y liquido ascítico o pleural en pacientes que presentan cáncer¹⁰. Pero puede presentar algunas limitaciones, la mayoría de los marcadores no son específicos de un tipo de tumor ya que pueden existir concentraciones elevadas en procesos benignos ¹⁰.

La detección y seguimiento del CDT se efectúa con la medición de tiroglobulina (Tg). En la mayor parte de los pacientes con Tg sérica elevada se observan alteraciones tiroideas elevadas, es útil principalmente en determinar la concentración después de una cirugía ¹¹.

Por otra parte, la calcitonina (CT) es un marcador tumoral que da seguimiento al cáncer medular de tiroides (CMT) la cual se produce a partir de las células C, es sensible y específico de la enfermedad ¹¹.

Al considerar lo antes mencionado es importante conocer la utilidad, características de los marcadores tumorales los cuales debe poseer una mayor sensibilidad y especificidad que garanticen el pronóstico y validez del diagnóstico de cáncer ¹⁰.

Glándula tiroides

La glándula tiroides se ubica debajo de la laringe, formada por dos lóbulos, tiene forma de mariposa. Secreta dos hormonas importantes la T4 y T3, esta glándula es la única que tiene la capacidad de almacenar grandes cantidades de hormona. Además, secreta CT la cual es una hormona útil para el metabolismo del calcio ¹⁴. (Anexo 1)

Desempeña varias funciones importantes para un correcto funcionamiento del organismo, así como la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, además cumple funciones en el crecimiento, sistema cardiovascular, digestivo ¹.

Las hormonas tiroideas T4 y T3 estimulan la tasa de actividad metabólica e incrementan el consumo de oxígeno, regulan el desarrollo y la maduración de los tejidos del organismo y participan sobre el estado de alerta físico ¹⁴ (Anexo 2). Estas hormonas participan en casi todas las reacciones metabólicas del cuerpo como:

- Estimulan la síntesis y degradación de proteínas y grasas.
- Participan en el desarrollo, maduración y especialización del sistema nervioso central y periférico.
- Importantes en el crecimiento y desarrollo psicomotor
- Aumenta el consumo del oxígeno alrededor de todos los órganos.
- Participa en el metabolismo del calcio.
- Estimula la síntesis hematopoyética ¹⁸.

La glándula tiroides está dirigida por un proceso de vías endocrinas y nerviosas, en ciertos casos este sistema de regulación no funciona de manera correcta ocasionando alteraciones las cuales aumentan con mayor frecuencia, principalmente la enfermedad nodular tiroidea, por la cual existe mayor asistencia a una consulta ¹.

Principales patologías tiroideas

La mayor parte de estas enfermedades, presentan manifestaciones clínicas como un nódulo que puede estar asociado a síntomas de hipotiroidismo y con menor frecuencia de hipotiroidismo, frecuentemente es asintomático en fases iniciales y en los casos avanzados de la enfermedad se presentan síntomas relacionados al crecimiento de la glándula, cambios en la tonalidad de la voz, disfonía y disfagia ¹². De ahí la importancia de obtener un diagnóstico temprano a través de pruebas de laboratorio

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la situación clínica causada por un déficit de la actividad de la hormona tiroidea en los distintos tejidos del organismo, se caracteriza por una disminución de las hormonas tiroideas, niveles elevados de TSH y disminuidos de T3 y T4 manifestándose en cansancio, falta de concentración, edema de las extremidades, caída del cabello, aumento de peso ^{4,51}.

Se puede deber a una deficiente producción de hormonas por la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) o a una estimulación insuficiente de ésta por la tirotrópina, como consecuencia de una afectación hipotálamo-hipofisaria (hipotiroidismo central) ⁵¹. En la exploración física la tiroides se palpa de un tamaño normal o levemente aumentada ⁴.

- El hipotiroidismo primario se debe a causa de una enfermedad de la glándula tiroides. Se caracteriza por niveles de TSH elevados y T4 libre (FT4) disminuida.
- El hipotiroidismo central (secundario o terciario), presenta niveles de FT4 bajos y TSH baja, normal o levemente elevada.

- En el caso de que presente TSH elevada con niveles de T3 libre (FT3) y FT4 normal se denomina hipotiroidismo subclínico ⁵¹.

Hipertiroidismo

Se denomina hipertiroidismo a las alteraciones derivadas del aumento de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas, T4 y T3 ⁵². Es un trastorno de las funciones de la tiroides caracterizada por un aumento excesivo de T3, T4, FT4 y disminución de TSH en el organismo, que genera un incremento en el metabolismo ². Los síntomas más comunes que se presentan son sed, sudoración excesiva, debilidad, pérdida de peso ⁴.

Las causas más habituales de hipertiroidismo son la enfermedad de Graves, seguida del bocio multinodular tóxico (BMNT) y el adenoma tóxico (AT). Es posible encontrar FT4 normal con T3 libre (FT3) elevada ⁵².

Nódulo tiroideo

En la mayoría de los casos es benigna en el cual la concentración de TSH se encuentra disminuida, una TSH alta está relacionada con malignidad ²⁰. Tiene una prevalencia de 19 hasta el 67% y presenta un aumento del 50% en personas mayores de 50 años ²¹.

Cáncer de tiroides

Esta patología es la neoplasia endocrina maligna más frecuente en todo el mundo, diagnosticada en etapas tempranas es potencialmente curable y de curso lento ^{13,23}. Existen factores que favorecen a un mal pronóstico como son:

- Antecedentes familiares de cáncer tiroideo.
- Sexo masculino.
- Tumores de gran tamaño.
- Presencia de necrosis tumoral, atipia nuclear.

La principal manifestación clínica de los pacientes es la aparición de un nódulo tiroideo, aunque la mayoría de los pacientes tiene bajo riesgo de muerte, un mal pronóstico de la enfermedad puede llevar a una invasión extratiroidea de la tráquea y tejidos blandos ¹³.

Según la Organización mundial de la salud se clasifica en dos grupos:

Cáncer diferenciado representa el 90% del cáncer de tiroides, los tratamientos para este tipo de cáncer comprenden terapia de ablación con yodo radiactivo, tiroidectomía total, terapia de supresión de la hormona estimulante de la tiroides ²³.

- Papilar: Tiene mayor incidencia en las mujeres jóvenes siendo el tipo de cáncer más común, caracterizado por una neoplasia de menor malignidad ¹³.
- Folicular: Presenta mayor frecuencia en mujeres y personas mayores de 50 años, personas con un bajo consumo de yodo. Se presenta con nódulos ¹³.

Cáncer indiferenciado

- Anaplásico: Tiene baja incidencia, pero elevada mortalidad, presente en personas mayores de 60 años ¹³. En los pacientes se manifiesta antecedentes de una masa tiroidea de rápido crecimiento en un bocio de larga duración.
- Medular: Los síntomas de los pacientes son generalmente un nódulo tiroideo o una masa en el cuello con o sin linfadenopatía cervical. Sin embargo, la exploración clínica puede mostrar otras manifestaciones, como enrojecimiento, heces blandas o diarrea ⁴¹.

Marcadores Tumorales

Los marcadores tumorales también llamados marcadores biológicos o biomarcadores de sangre son sustancias producidas por células normales, aunque se producen en niveles muy altos por células de origen cancerígeno o por otras células al dar una reacción por la presencia de cáncer o patologías benignas ^{10,13}.

Pueden originarse a partir de enzimas, proteínas, hormonas, glicoproteínas, estas sustancias se pueden detectar en orina y líquido ascítico o pleural entre otros, en los pacientes con cáncer los cuales dan información clínica sobre la patología dependiendo de la situación del paciente ¹⁰.

Estas pruebas están orientadas a detectar neoplasias ocultas antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas y cuando la enfermedad se encuentra localizada. Se usan en el diagnóstico, pronóstico, en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer.

Características:

Los marcadores tumorales son utilizados en distintas etapas del cáncer tanto como del diagnóstico y tratamiento por lo que debe cumplir con características importantes como:

- Encontrarse en los nódulos
- Ser secretado por el tumor
- Ser detectado en sangre
- Tener relación con el proceso de lesión maligna y su tratamiento ¹³.

Clasificación

Los marcadores tumorales pueden clasificarse según dos criterios según la sensibilidad y especificidad:

- **Por el origen**
- Se clasifican en dos grupos: Los derivados del tumor los cuales son producidos por las células tumorales y los asociados al tumor los cuales son producidos por la presencia del mismo tumor o por el huésped ¹⁰.
- **Por su utilidad clínica**
- Sería aquel marcador tumoral que detecte el cáncer con una especificidad del 100%.

Utilidad

Son útiles para la detección anticipada de cáncer, para así establecer el tratamiento, seguimiento y respuestas a la terapia ¹⁰. Se usan para valorar el riesgo de sufrir una enfermedad tanto en personas sanas como personas que presentan la enfermedad y no han sido diagnosticadas¹⁶.

Aporta información que ayudan en el proceso de diagnóstico, especialmente cuando se sospecha de malignidad ayudando a diferenciar entre una patología benigna o maligna. Son importantes en el pronóstico y seguimiento de la enfermedad ¹⁵.

Principales marcadores tumorales en patologías de tiroides

Tiroglobulina

Es una glicoproteína de gran tamaño implicada en la producción de hormonas tiroideas, sintetizada por las células foliculares tiroideas principalmente en el tirocito, y es secretada a la circulación como producto de un correcto funcionamiento de la glándula tiroidea ^{15,32} (Anexo 3). En suero tiene una vida media de 64 horas³⁷.

Tabla 1. Valores de referencia de Tg.

Edad	Concentración (ng/mL)
0 – 3 años	10.6 - 92 ng/mL
4 - 11 años	5.6 - 41.9 ng/mL
12 - 17 años:	2.7 - 21.9 ng/mL
18 -100 años	1.4 - 78 ng/mL

Fuente: Unidad de Patología Clínica ⁵⁶

Es un biomarcador sensible para la presencia reiterada de CDT principalmente en personas que se han expuesto a una cirugía de tiroides. En personas sanas son detectables niveles aproximados de 0,5 – 1,0 ng/ml por gramo de tejido tiroideo, siendo el tejido tiroideo la única y principal fuente de Tg ya sea normal o neoplásico ²².

Los niveles séricos están relacionados con el grado de estimulación del receptor de la TSH, la masa del tejido diferenciado, presencia de inflamación tiroidea o lesión ⁴. Se presentan en concentraciones altas cuando existe tejido residual o metástasis y las concentraciones disminuyen notablemente después de una tiroidectomía en el cáncer de tiroides ²³.

Es útil principalmente para apreciar la eficiencia del tratamiento contra el CDT ya sea papilar o folicular, controlar si existe enfermedad residual y en el seguimiento de la enfermedad en pacientes tras la tiroidectomía y el tratamiento de ablación ³². Un aumento en su concentración indica alteración en la función de la glándula tiroidea normalmente de causa benigna ¹⁶.

Además, la medición aporta datos útiles para controlar el curso de la tiroiditis, enfermedad de Graves y así controlar los tratamientos²⁵.

Métodos de diagnóstico

La Tg puede medirse en suero y en material obtenido por punción con aguja fina, especialmente de adenopatías cervicales y de fluidos corporales (pleura, quistes tiroideos y extratiroideos) a través de diferentes ensayos como inmunométricos (IMA) los cuales son los más utilizados, quimioluminiscencia (Anexo 6), radioinmunoanálisis (RIA) y cromatografía líquida¹⁵.

En los años de 1970 se utilizaba el RIA el cual es un método con diseño competitivo, tiempo después aparecieron los ensayos no competitivos como los IMA con menor tiempo de incubación, límite de detección bajo, facilidad de automatización, los cuales han ido mejorando²⁴.

La principal técnica de análisis empleada para la cuantificación de la Tg en suero ha sido el inmunoensayo, al inicio por medio de un inmunoensayo competitivo y más adelante a través de ensayos IMA, recientemente, se han elaborado métodos de espectrometría de masas³⁹.

A través de los años, la sensibilidad y precisión de los análisis de Tg han sido mejorados en varios órdenes de magnitud. La determinación de Tg en conjunto con la ecografía del cuello se considera el estándar de atención en el monitoreo de DTC³⁹.

La mayor parte de laboratorio utilizan ensayos de tipo IMA de primera o segunda generación de diferentes casas comerciales, caracterizadas por una mayor sensibilidad y precisión en bajas concentraciones.

Los ensayos IMA utilizan anticuerpos monoclonales y son empleados para la medición de Tg en suero, presentan un menor tiempo de incubación, un mayor rango de trabajo, mejor estabilidad del anticuerpo marcado, una automatización más fácil, menor imprecisión y un menor uso de materiales radiactivos^{15,24,31}.

Se agrupan en ensayos de 1ª y 2ª generación ³². Los ensayos de la 2ª G presentan una notable mejora en su sensibilidad funcional de hasta 10 veces con respecto a los ensayos de la 1ª G, existen distintas variantes de IMA de segunda generación como el ensayo inmunoquimioluminométrico es completamente automatizado, no radiactivo, y se caracteriza por una alta sensibilidad (un límite de detección de 0,05 µg / L) y un tiempo de procesamiento corto ³⁵.

Varios centros especializados emplean RIA con el fin de medir la Tg en pacientes que tienen TgAb positiva ya que es menos propensa a la interferencia de anticuerpos debido a que el ensayo de RIA es competitivo y utilizan anticuerpos policlonales; normalmente se trata de ensayos internos que requieren una considerable experiencia a la hora de su mantenimiento, además requiere de la manipulación y eliminación de materiales radioactivos, su principal ventaja es que son menos sensibles a la interferencia de TgAb ^{15,32,33}.

Por otra parte, otro método de análisis utilizado por los investigadores es la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem son más costosos presenta alta complejidad del funcionamiento y el mantenimiento de la instrumentación (Anexo 5), pero se ha validado como un procedimiento eficaz en cuanto a su rendimiento para su uso en aplicaciones de diagnóstico clínico, además permite cuantificar con precisión la Tg en presencia de interferencias significativas de anticuerpos halterófilos ^{15,36}.

Calcitonina

La CT es un polipéptido producido en condiciones normales por las células C parafoliculares de la glándula tiroides, el cual tiene por función regular los niveles de calcio en la sangre (Anexo 4), así también se encuentra en el hígado, pulmón, intestino delgado, timo ^{16,17}. Es el marcador tumoral más específico y sensible para el cáncer medular de tiroides (CMT) después de haber realizado una tiroidectomía total ¹⁵.

Los niveles de CT deben ser interpretados según la edad y el sexo ¹⁷. Tiene una vida media bifásica dependiente de la concentración, de 15 y 40 minutos a concentraciones fisiológicas; y de 3 y 30 h a concentraciones superiores ³⁰. Es degradada de forma rápida por las proteasas séricas, lo que puede provocar errores como resultados falsos bajos o falsos negativos, si las muestras no se procesan oportunamente a partir de la extracción de sangre ³⁰.

Los niveles de concentración de CT son más altos en los niños, pero disminuyen por debajo de 10 pg/mL, se encuentra ligeramente más alto en los hombres que en las mujeres²⁶. Se asegura la presencia de CMT cuando existen concentraciones superiores a 100 – 200 pg/mL en relación con el volumen del tumor, aparición y amplitud de la metástasis ²⁶.

Tabla 2. Valores de referencia de calcitonina.

Descripción	Concentración(ng/mL)
Hombres	≤ 27
Mujeres	≤ 17

Fuente: Rev Latinoam Patol Clin Med Lab¹³

En presencia de patologías no cancerosas como anemia perniciosa, insuficiencia renal, hipercalcemia y otras enfermedades relacionadas con la tiroides como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves se pueden observar niveles séricos elevados que dan lugar a falsos positivos, aunque también es un signo de CMT ^{16,17}.

Es útil principalmente en el diagnóstico de CMT, seguimiento y pronóstico de la misma, así también se utiliza en el seguimiento del tratamiento para encontrar recaídas locales o metástasis a distancia^{17,27,28}.

Métodos de diagnóstico

La CT es un marcador tumoral sensible y específico, sus niveles se ven relacionados con el tamaño y el volumen¹⁷. Es una herramienta clave tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del CMT, los pacientes sanos presentan en la mayoría de los casos una concentración sérica de CT < 10 pg/mL y un valor superior a 100 pg/mL puede interpretarse como un marcador fiable de la existencia de un CMT ⁴⁰. Se puede detectar en sangre a través de diferentes métodos como ELISA (Anexo 7), quimioluminiscencia, ensayos inmunométricos y electroquimioluminiscencia (ECLIA) ¹⁷.

El ensayo inmunoradiométrico (IRMA), tiene mejor especificidad, estos utilizan dos anticuerpos monoclonales de captura y de señalización, que detectan dos epítomos de antígenos diferentes, estando los anticuerpos en exceso, el primero está marcado por I¹²⁵

trazador, que se une a la secuencia 11-17 aminoácidos de la región de la CT, mientras tanto el segundo conecta la región amino – terminal a la fase sólida con el que identifican dos epítomos específicos distintos en la CT ¹⁷. El límite de detección del ensayo es de 2,5 pg/ml, por lo que se considera la forma más precisa de medir los niveles de CT en suero ⁴⁸.

A estos métodos también se les denomina ensayos de dos sitios, y el principio en el que se fundamentan es un "sándwich" constituido por el anticuerpo de captura, el antígeno a medir y el anticuerpo señal ⁴⁶. El anticuerpo de señal se puede añadir al mismo tiempo que el anticuerpo de captura (métodos de un paso) o en otros momentos durante el periodo de incubación del ensayo (métodos de dos pasos) ⁴⁸.

Otro ensayo utilizado para su medición consiste en un inmunoensayo de ECLIA. Este ensayo es un inmunoensayo automatizado tipo sándwich que se basa en la utilización de la tecnología de estreptavidina-biotina ^{17,50}.

Uno de los anticuerpos específicos de la CT está biotinilado y se une a micropartículas recubiertas de estreptavidina ¹⁷. El segundo anticuerpo, marcado con un complejo de rutenio, se emplea para su detección, se caracteriza por un menor tiempo de prueba y un rango de medición más amplio, lo que hace posible un diagnóstico más rápido y fiable de las enfermedades ¹⁷.

Por otra parte, otro método de análisis es el ensayo inmunoquimioluminométrico (ICMA), que son muy sensibles y específicos para la CT monomérica, pero la reactividad cruzada de péptidos relacionados con la CT no se elimina en gran parte ⁴⁵.

El objetivo de la investigación es distinguir los marcadores tumorales más utilizados en la práctica clínica como ayuda diagnóstica de las diferentes patologías de tiroides.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

Tipo de investigación

El presente estudio sobre marcadores tumorales en patologías de tiroides es una investigación:

- Descriptiva ya que se obtuvo información de diferentes literaturas relacionadas al tema investigado, cuyos resultados fueron descritos en el documento
- De diseño documental - bibliográfica debido a que se recopiló información relacionada con la temática que nos ayudó a ampliar los conocimientos, donde se encontró información importante sobre marcadores tumorales en patologías tiroideas y se analizó datos e información obtenida a partir de revisiones bibliográficas.
- De cohorte transversal porque se llevó a cabo en un periodo de tiempo determinado en el cual se recabó y seleccionó información destacada para su respectivo análisis y discusión.
- Es una investigación de tipo retrospectiva ya que los datos se recolectaron a partir de publicaciones ya existentes antes de la investigación con información relevante sobre el tema de estudio.

Técnica e instrumento

La principal técnica empleada en este proyecto para la investigación sobre “marcadores tumorales en patologías tiroideas” es la observación y recolección de información mediante la indagación de artículos en bases de datos bibliográficos confiables y actualizados que resultaron de fácil acceso al lector, como también de libros y revistas para el análisis de la información.

Población

La población de estudio quedó conformada por la totalidad de 56 artículos científicos en inglés y español en los que se abordaron la temática de marcadores tumorales en patologías de tiroides, publicadas en revistas indexadas reconocidas como PubMed (30); Google

Académico (5); Scielo (6); Lilacs (1); Scopus (3); Redalyc (2); Medigraphic (2); Libros (2); Repositorios (3) divulgados durante el periodo comprendido entre 2010 – 2021.

Muestra

Está conformada por 30 revisiones bibliográficas significativas relacionadas con marcadores tumorales en patologías tiroideas, con artículos científicos actualizados y publicados en los últimos 10 años y disponibles en las bases de datos mencionadas. Tomando en cuenta lo mencionado, para la elección de la muestra se revisó en la base de datos: PubMed (19); Google Académico (3); Scopus (3); Redalyc (2); Medigraphic (2); Repositorios (1).

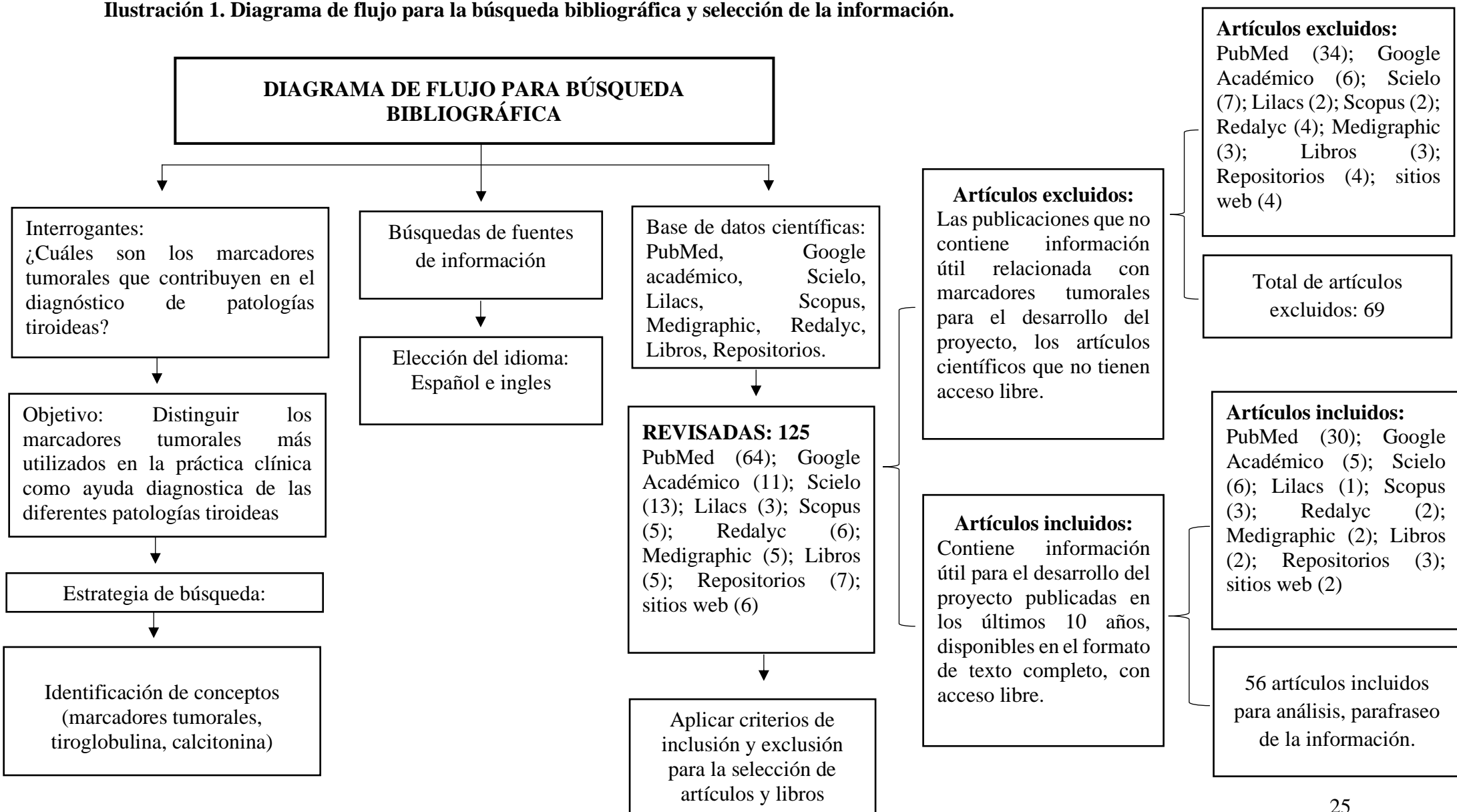
Criterios de inclusión

- ✓ Artículos científicos publicados en los últimos 10 años.
- ✓ Fuentes bibliográficas que aporten información relacionados con marcadores tumorales como la Tg y CT con diferentes idiomas como el español e inglés.
- ✓ Artículos que contengan introducción, datos estadísticos, métodos de ensayo, utilidad, con acceso libre.

Criterios de exclusión

- ✓ Artículos que incluyan marcadores tumorales con relación a otro tipo de patologías.
- ✓ Artículos con un tiempo de publicación mayor a 10 años.
- ✓ Artículos no relacionados con el tema de investigación.
- ✓ Páginas web de poca relevancia.
- ✓ Artículos científicos que no tenían libre acceso

Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información.



Estrategia de búsqueda

Se establecieron las variables de estudio como las patologías tiroideas y marcadores tumorales, se desarrolló en base a una revisión bibliográfica de la comunidad científica de los artículos que tienen un alto impacto tanto regional, nacional como internacional que son publicados en las diferentes bases de datos como: Google escolar, Pubmed, Scielo, Elsevier, entre otros.

Procesamiento de la investigación

Se elaboro a través del análisis de información e interpretación de los resultados obtenidos de artículos científicos en las bases de datos bibliográficos mediante la triangulación de información. Una vez aprobado el tema de investigación se redactó un escrito el cual está conformado por los capítulos respectivos.

La presente investigación se dio en tres etapas

Etapa I: Introducción

Se estructuro a partir de información relevante publicados en idioma inglés y español referente a la utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de patologías tiroideas, también se exponen los principales métodos de ensayo utilizados para la determinación de Tg y CT, se encuentra planteado el problema de la investigación y el objetivo general. La búsqueda de información se realizó a través de fuentes bibliográficas como PubMed, Scopus, Google académico, Redalyc, Medigraphic, Lilacs, Libros y repositorios.

Etapa II: Metodología

Se estableció considerando las características de la investigación con base en el análisis, extracción y reorganización de la información en fuentes de información confiables, utilizada para el desarrollo de la investigación bibliográfica, detallando el estudio de la sistemática utilizada en la ejecución del tema, revelando la información encontrada al lector de una manera clara y precisa.

Etapa III: Desarrollo:

Se realizó una lectura comprensiva y un análisis crítico de los artículos seleccionados con la finalidad de contrastar información que compondrá el desarrollo en el cual se expondrá los resultados obtenidos de la investigación realizada como también las respectivas conclusiones que irán acorde a los objetivos establecidos para la investigación.

Consideraciones éticas

Por tratarse de una investigación bibliográfica no existen conflictos bioéticos ya que no se estudiaron muestras de origen biológico, por lo que se respetaron las normas éticas de la investigación científica. Los resultados científicos fueron empleados con fines no maleficentes

CAPÍTULO III. DESARROLLO

El diagnóstico de las patologías tiroideas sigue aumentando con frecuencia, un importante porcentaje de estas enfermedades son latentes o subclínicas, las cuales son causa importante de morbilidad y discapacidad en poblaciones de todo el mundo ². Dentro de estas patologías, el CDT y CMT constituyen un peligro para las personas que las padecen, el cual puede evitarse con una evaluación y detección precoz apoyada en la determinación de marcadores tumorales como la Tg y la CT ¹⁰.

Tiroglobulina y calcitonina en el diagnóstico de cáncer

En la tabla 3 se muestran los marcadores tumorales Tg y CT que cumplen un papel importante en la detección de cáncer de tiroides, la patología asociada a un valor elevado, así como las aplicaciones clínicas de los marcadores tumorales.

Tabla 3. Tiroglobulina y calcitonina como marcadores tumorales para el diagnostica de CDT y CMT.

Marcador tumoral	Valor indicativo de cáncer	Neoplasia asociada	Aplicación clínica
Tiroglobulina	≥ 80 ng/mL	Cáncer diferenciado de tiroides	Marcador clínico postquirúrgico
			Diagnóstico de la recurrencia del cáncer de tiroides diferenciado
Calcitonina	≥ 100 pg/mL	Cáncer medular de tiroides	Mejorar el pronóstico y la detección
			Detecta y monitoriza Seguimiento

CDT: cáncer diferenciado de tiroides; CMT: cáncer medular de tiroides

Rodríguez C ¹¹ describe que la Tg es útil como marcador tumoral en el diagnóstico y evaluación de CDT, ya que los pacientes presentan niveles elevados prequirúrgicos, por lo

cual el nódulo está en condición de producir Tg. Esfandiari N., Papaleontiou M ¹⁵; Moreno Campoy E ¹⁶ mencionan que la Tg es útil para evaluar la validez del tratamiento de la enfermedad y dar seguimiento en la determinación de la concentración después de la cirugía relacionado con niveles séricos vinculados a la masa tumoral residual y el seguimiento de la enfermedad.

Yim, Ji Hye et al ²² indica que la Tg es un biomarcador útil para evaluar la constancia de CDT principalmente en los pacientes que se han realizado una cirugía de tiroides, en el primer año posterior a la intervención quirúrgica y a la ablación con yodo radioactivo constituyen un importante indicador sensible y específico de futuras recurrencias. Los CDT representan > 90% de los cánceres de tiroides por lo que la Tg es el marcador tumoral más utilizado para la detección de cáncer de tiroides ²³.

Park H et al ⁴² en un estudio realizado, menciona que el nivel de CT sérica es un marcador biológico que permite prever el tamaño del tumor primario, la extensión de los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia en los pacientes con CMT. El 3,3% al 3,7% de los pacientes con cáncer de tiroides se diagnostica con CMT ²⁹.

La CT es un marcador sensible y específico de la enfermedad, la sensibilidad de la evaluación basal para predecir el CMT previo a la cirugía es del 100%, mientras que la especificidad es del 95% ¹¹. Rodríguez Z et al ²⁷, Román A et al ²⁸ expresan que cumple un rol en el diagnóstico del cáncer, seguimiento para detectar recaídas, además se puede usar como una prueba previa a la intervención quirúrgica en pacientes que se realizaran una tiroidectomía total o parcial.

Concentración de tiroglobulina en pacientes sanos

En la tabla 4 se muestran los intervalos de referencia de Tg en pacientes sanos reportados por diferentes autores. Según Pomata C ³ en su estudio indica que la definición de rangos de referencia de Tg para sujetos debe ser estrictamente preseleccionados sin ninguna enfermedad tiroidea, ya que las patologías tiroideas benignas pueden influir significativamente en sus niveles ³. En los estudios sobre los valores de tiroglobulina en varias enfermedades tiroideas, se encontró que era significativamente más alta en el bocio nodular benigno confirmado histológicamente que en los individuos sanos de tiroides y

mostró una fuerte superposición con los nódulos tiroideos. Hallazgos similares se aplican a otras enfermedades tiroideas benignas, por ejemplo, las enfermedades tiroideas autoinmunes⁴³.

Tabla 4. Concentración de tiroglobulina en pacientes sanos en base a diferentes estudios

	Método	Población de estudio	Edad	Tiroglobulina (ng/mL)
Giovanella <i>et al</i>	Ensayo inmunoenzimático	438	13 – 20 años	0,1 – 48,7 (F)
		M:209 F:229		0.2 – 36.4 (M)
Broecker <i>et al</i>	CLIA	166	≥18 años	0,40–63,50 (F)
		M:67		1.20–46.90 (M)
		F:99		
Wang <i>et al</i>	ECLIA	1157	18 – ≤40	1.6 a 30.0
		M:515 F:642		
Olmedo P <i>et al</i>	CLIA	1003	41 – 65 años	10.99
		M: 425	> 65 años	10.20
		F: 578		

CLIA: quimioluminiscencia; ECLIA: electroquimioluminiscencia; M: masculino; F: femenino.

Giovanella *et al*³⁸ en su estudio determinaron los intervalos de referencia de Tg, para una población de 438 sujetos sanos no fumadores entre ellos 209 hombres y 229 mujeres con una edad comprendida entre $34,7 \pm 13,1$ años, para evaluar los intervalos de referencia los criterios de inclusión utilizados fueron que los pacientes presenten una tiroides de tamaño normal, ausencia de antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea. La Tg sérica se midió mediante un ensayo inmunoenzimático a través de la plataforma automatizada Beckman Coulter UniCel DxI 800. Los rangos de referencia específicos para cada sexo fueron en los varones un rango de 0,2 a 36,4 ng/mL y en las mujeres un rango de 0,1 a 48,7 ng/mL). En el estudio no se encontraron relación entre la edad y los niveles de Tg,

existieron valores más bajos en los varones, que en las mujeres. Es probable que tanto los factores étnicos como los ambientales (principalmente el suministro de yodo) desempeñen un papel en este caso.

En la investigación realizada por Broecker *et al*⁴³ en una población de 166 sujetos entre ellos 99 mujeres y 67 hombres ≥ 18 años de edad. Para establecer los rangos de referencia de Tg en sujetos sin anomalías tiroideas debían cumplir con los criterios como glándula tiroidea de tamaño normal, ausencia de nódulos tiroideos u otras anomalías, estado metabólico eutiroideo. Se realizaron pruebas de cuantificación utilizando el analizador automatizado con una tecnología de quimioluminiscencia, dando como resultado valores de Tg en mujeres de 0,40-63,50 ng/ml (mediana de 11,70 ng/ml), los valores de Tg de los 67 hombres estaban en el rango de 1,20-46,90 ng/ml. Sin embargo, las diferencias de género no alcanzaron el nivel de significación estadística.

Wang *et al*⁴⁴ en su estudio se incluyeron un total de 1343 sujetos de los cuales 26 individuos fueron excluidos debido a que 14 tenían Tg < 0.1 ng/mL, 8 tenían Tg > 500 ng/mL y 4 con datos faltantes. Se inscribieron un total de 1157 sujetos entre ellos 515 hombres, 642 mujeres con una edad de $\geq 18 - \leq 40$ años. La Tg sérica se midió en un analizador de inmunología de módulo Roche Cobas Eless 601 utilizando el método de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), en el cual se obtuvo un intervalo de referencia de 1,6–30,0 ng/mL.

La investigación realizada por Olmedo P *et al*³⁴, cuyo propósito fue establecer los intervalos de referencia de los niveles de Tg en los habitantes de Jaén, una zona del sur de España con un estado nutricional de yodo adecuado. Este estudio se llevó a cabo en 1003 individuos de los cuales 425 fueron hombres y 578 mujeres con edades comprendidas, entre 41-65 años y > 65 años, la concentración de Tg se midieron en función de la edad y el sexo. Donde se arrojaron resultados de una mediana de Tg de 10,90 ng/dl. No existieron diferencias significativas en los valores, entre sexos ni entre los diferentes rangos de edad.

Intervalos de referencia de calcitonina

En la tabla 5 se describe los intervalos de referencia de CT en pacientes sanos que fueron reportados por diferentes investigadores. La CT es el marcador tumoral más importante y

sensible del CMT. Alrededor del 3%-8% de los cánceres de tiroides son CMT, un tumor maligno de la célula C productora de CT; el 75% de los tumores son esporádicos y el 25% hereditarios como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple. En los pacientes con la forma hereditaria de este tumor, la CT se aplica para determinar el momento de la tiroidectomía profiláctica. Por lo tanto, es importante contar un rango de referencia válido y, que se utiliza para el cribado y la detección del CMT pediátrico persistente y recurrente ⁵⁵.

Tabla 5. Intervalos de referencia de concentración de calcitonina en pacientes sanos

	Equipo/Método	Población de estudio	Edad	Calcitonina (pg/mL)
<i>Castagna et al</i>	ECLIA	2740 M: 1401 F: 1339	1–3 meses	41.08
			4–6 meses	33.89
			1 año	16.12
			2 años	11.80
			3 años	8.49
<i>Eckelt et al</i>	ECLIA	6090 M: 3279 F:2811	4–10 años	12.1–10.8 (M) 10.9 –7.2 (F)
			11–18 años	9.9 – 6.8 (M) 6.4 – 4.7 (F)
<i>Song et al</i>	IRMA	10 566 F: 6341 M:4225	≥20 años	2.7 (M) 1.9 (F)
<i>Giovanella L et al</i>	IMMULITE ® 2000 XPi/	519 F:273 M:246	9 – 42 años	7.72 (M) 5.00 (F)

ECLIA: electroquimioluminiscencia; IRMA: inmunoradiométrico; M: masculino; F: femenino.

Eckelt *et al* ⁴⁷ reportaron rangos de referencia específicos por edad determinados en una población de pacientes sanos de Alemania, se excluyeron grupos con enfermedades generales y endocrinas graves, por lo cual obtuvieron una población conformada por 6090 sujetos entre ellos 3279 pacientes de sexo masculino y 2811 de sexo femenino. Las concentraciones máximas de CT fueron detectadas en el primer trimestre del primer año de vida para ambos sexos. En comparación con los rangos de referencia de los adultos, las concentraciones pediátricas son más altas hasta aproximadamente los 12 años de edad y deben interpretarse en función tanto de la edad y el sexo.

Los rangos de referencia de CT en personas presuntamente sanas fueron determinados en un estudio desarrollado por Castagna *et al* ⁴⁹. Se observaron niveles elevados en los recién nacidos y en lactantes menores de 6 meses de edad. Las muestras detectables fueron más frecuentes en el primer y segundo años de vida, a partir de entonces, las muestras indetectables se hicieron más frecuentes, especialmente en las mujeres. Mientras que, los niveles de CT disminuyeron rápidamente y la caída fue particularmente marcada alrededor de 3 años de edad. A partir de los 4 años de edad, el descenso fue menos pronunciada, dando niveles constantemente bajos, similares a los de la población adulta. Basándose en los datos obtenidos en esta investigación, los autores sugieren que los niveles de CT son específicos para cada edad, pero no para cada sexo ⁴⁹.

Según el autor la razón fisiológica de estos niveles altos de CT en suero durante los primeros años de vida no se conoce bien. Si bien, una posible explicación es que desempeña un papel en el crecimiento y la mineralización de los huesos, que es evidente en el primer año de vida. La elevación de CT en suero durante un período de crecimiento extrauterino rápido y la caída de sus niveles cuando la tasa de crecimiento óseo disminuye sería coherente con esta hipótesis ⁴⁰.

Song *et al* ⁵⁴ establecieron los rangos de referencia para CT dependiente del sexo en adultos coreanos sanos, para lo cual analizaron muestras de un total de 10 566 sujetos mediante un ensayo inmunoradiométrico. En este estudio se observó correlaciones significativas de los niveles de CT sérica con el género, en los hombres tenían niveles más altos que las mujeres. Informaron concentraciones significativamente más altas en los hombres fumadores que en los no fumadores, pero no se encontró tal diferencia en las mujeres. Una gran cantidad de evidencia sugiere que fumar cigarrillos altera la función tiroidea y el metabolismo.

En un trabajo realizado por Giovanella L *et al* ^{40.}, se establecieron rangos de referencia para CT donde se seleccionaron 519 sujetos que cumplían los siguientes criterios: sin antecedentes familiares y personales de enfermedad tiroidea, nivel de TSH de 0,5 a 2,00 mUI/L; volumen tiroideo normal (es decir, varones <25 mL, mujeres <18 mL). Los niveles fueron significativamente más altos en los hombres que en las mujeres, mientras que no se encontraron diferencias entre los sujetos de mayor edad (>50 años) y los más jóvenes (≤50 años) y los fumadores y no fumadores, respectivamente.

Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de tiroides

Vera E ⁹, según su estudio de actualización, señala que las patologías tiroideas se presentan con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino y dentro de la tercera y quinta década de la vida. Los antecedentes de cáncer de tiroides pueden estar relacionados con los historiales reproductivos y el uso de anticonceptivos orales. ⁹.

La incidencia de los problemas tiroideos es 8 veces mayor en las mujeres que en los hombres, lo cual se incrementa con la aparición de la menopausia ². Varios autores concluyen en sus resultados que hay mayor incidencia en el sexo femenino (dos veces más frecuente en mujeres), raza (3 veces más frecuente en la raza blanca), con un predominio de las patologías tiroideas benignas y un bajo porcentaje en las patologías tiroideas malignas, siendo mayor el rango de presentación entre los 35 y 64 años de edad ^{3,7}.

Sánchez O *et al* ⁸ en su estudio considera que el tres por ciento de los carcinomas papilares y algunos carcinomas foliculares podrían tener un componente hereditario, como también entre el 20 y el 25% de los carcinomas medulares poseen un mecanismo de transmisión hereditaria autosómica dominante que puede conducir a la manifestación de un carcinoma medular familiar aislado o en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple.

Turcios S¹² refiere que aquellas personas que han tenido una exposición a la radiación durante la infancia, ya sea con carácter terapéutico como en la radioterapia de cabeza y cuello, o debido a la proximidad de fuentes radiactivas en el medio ambiente, como, por ejemplo, los accidentes nucleares, presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de

tiroides, llegando a ser un 50% más que el resto de la población; siendo este factor de riesgo el más reconocido.

Se considera que el tratamiento con I¹³¹ (yoduro sódico) constituye la primera línea de acción en el hipertiroidismo. Se trata posiblemente de la forma más segura y económica de tratar el hipertiroidismo. El 30% de los pacientes son curados y los efectos secundarios no suelen ser graves. Para asegurar la destrucción de la glándula y minimizar el riesgo de cáncer, debe utilizarse en dosis altas. Si después de las 20-24 semanas de tratamiento persiste el hipertiroidismo, debe repetirse el tratamiento. En la actualidad no está considerado su uso en < 5 años de edad. El riesgo de cáncer de tiroides papilar se incrementa en un 30-50% con la exposición a la radiación ^{2,13}.

Es necesario el yodo en la dieta para la producción de hormonas tiroideas (organificación). La deficiencia de yodo conduce al bocio o al crecimiento del tiroides como un mecanismo de compensación ⁵⁶. Los cánceres foliculares de tiroides son más frecuentes en ciertas zonas del mundo en las que la dieta de la población es baja en yodo. Por otra parte, una dieta rica en yodo puede incrementar el riesgo de cáncer de tiroides papilar ¹⁹.

Tabla 6. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de tiroides

	Factor de riesgo	Descripción	Autor
No modificable	Edad Sexo	- La mayor frecuencia es en mujeres, en grupos de edad entre 40 y 64 años, con lesiones pequeñas diagnosticadas en estadio temprano y con predominio del carcinoma papilar.	Rodríguez J <i>et al</i> , Vera E <i>et al</i> .
	Raza	- La raza blanca triplica el riesgo de padecer enfermedades tiroideas de forma altamente significativos.	Pomata C, Arias N, Guzman E.

	Factores genéticos	- Los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea tienen mayor riesgo de desarrollar una afección auto inmunitaria de la glándula tiroides.	Sánchez O <i>et al</i>
Modificable	Radiación	- La exposición a radiación incrementa el riesgo de padecer cáncer papilar de tiroides entre un 30 a 50%.	Turcios S, Ramirez S <i>et al.</i>
	Baja o alta ingesta de yodo	- La incidencia de hipotiroidismo en áreas con deficiencia de yodo es alta, mientras que en áreas con suficiente yodo es más común el cáncer tiroideo.	American Cancer Society

Elaborado por: Katheryn Pilco

CONCLUSIONES

- Las patologías tiroideas constituyen un importante problema a nivel mundial que provoca complicaciones a largo plazo, la valoración correcta junto con la interpretación de los hallazgos clínicos y rangos de referencia de las pruebas de laboratorio son de gran utilidad a la hora de diagnosticar y dar seguimiento a los descubrimientos sugestivos o compatibles de estas patologías.
- La tiroglobulina juega un papel fundamental en el diagnóstico, seguimiento y evaluación sobre la eficacia del tratamiento para el CDT; cualquier valor superior a 80 ng/mL puede ser considerado un marcador fiable de la enfermedad mencionada.
- Otra herramienta fundamental tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del CMT es la calcitonina en donde las personas sanas presentan en casi todos los casos una concentración sérica <10 pg/mL y un valor superior a 100 pg/mL puede considerarse como un marcador eficaz para detectar la presencia de dicho cáncer.
- En la práctica clínica habitual es posible detectar los valores de tiroglobulina mediante ICMA el cual tiene una mayor sensibilidad, la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem que permite cuantificar con precisión, mientras que para la calcitonina el ensayo IRMA tiene un límite de detección de 2,5 pg/ml siendo la forma más precisa para su medición en suero, y el ensayo de ECLIA se caracteriza por un menor tiempo de prueba y un mayor rango de medición, lo que hace posible un diagnóstico más rápido y fiable de las enfermedades. Es necesario sin embargo poder establecer cifras de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada uno de los marcadores estudiados o sus asociaciones para que puedan constituirse en una alternativa útil en el estudio de las diferentes patologías tiroideas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramirez S, Martínez L, Jaramillo L. Enfermedad tiroidea: Una aproximación clínica y genética. Archivos de Medicina (Manizales) [Internet].2016 [citado 18 julio 2021]; 16 (2): 359 – 372.Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Laura-Jaramillo-Jaramillo/publication/312230205_Enfermedad_tiroidea_una_aproximacion_clinica_y_genetica/links/588e2597aca272fa50e0985a/Enfermedad-tiroidea-una-aproximacion-clinica-y-genetica.pdf
2. Rodríguez J, Boffill A, Rodríguez A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2016 [citado 18 julio 2021]; 20(5):113-128.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000500014
3. Pomata C. Frecuencia de patologías tiroideas con tratamiento quirúrgico. Rev. Salud Pública Parag [Internet]. 2015 [citado 18 julio 2021]; 5(1):9-17. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905195/9-17.pdf>
4. Velásquez P, Osorio F, Ramírez S, et al. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes atendidos por hipertiroidismo e hipotiroidismo en el servicio de endocrinología de una institución hospitalaria de Medellín (Colombia) entre 2013 y 2015. Archivos de Medicina (Manizales) [Internet].2017 [citado 18 julio 2021]; 17 (2): 311 – 318. Disponible en: <https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/1920/3031>
5. Llerena B. Factores de riesgo de hipotiroidismo en pacientes que acuden al dispensario seguro social campesino - Segovia en el periodo 2010-2015 [Internet]. Universidad Regional Autónoma de los Andes [citado 18 julio 2021]. Disponible en: <https://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/6529/1/PIUAMED067-2017.pdf>
6. Olmedo K, Merchan M. Hipertiroidismo: Prevalencia y Manifestaciones clínicas por grupos etarios en Ecuador [Internet]. Universidad Estatal del Sur de Manabí; 2020 [citado 18 julio 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/2532/1/MERCHAN%20CHANCAY-OLMEDO%20TORRES.pdf>

7. Arias N, Guzman E. Características clínicas del cáncer de tiroides en Manizales, Colombia, 2008-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 [citado 18 julio 2021]; 37(2):287-191. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n2/287-291/es/>
8. Sánchez O, Álvarez I, Martínez B. Comportamiento epidemiológico del cáncer de tiroides en pacientes con supervivencia de 20 años y más. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* [Internet]. 2014 [citado 18 julio 2021]; 5(1):9-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt143i.pdf>
9. Vera E, Lazo C, Cedeño S, Bravo C. Actualización sobre el cáncer de tiroides. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento* [Internet]. 2018 [citado 18 julio 2021]; 2(3):16-142. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/280>
10. Hermida I, Sánchez E, Cordero R, Mora I, Pinar. Marcadores tumorales. *Rev Clín Med Fam* [Internet]. 2016 [citado 21 julio 2021]; 9(1):31-42. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1696/169645639006.pdf>
11. Rodríguez C. Utilidad de los marcadores tumorales séricos en el diagnóstico de patologías neoplásicas. *INFORMED* [Internet]. 2012 [citado 21 julio 2021]; 14(4):153 - 162. Disponible en: <http://bdigital.ula.ve/storage/pdf/inmed/v14n4/art02.pdf>
12. Turcios S. Las enfermedades tiroideas como problema de salud y la importancia de su actualización. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2012 [citado 19 julio 2021]; 23(3):195-197. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000300001
13. Barba J. Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* [Internet]. 2013 [citado 21 julio 2021]; 60(3):166-196. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt133e.pdf>
14. Hall J. Guyton y Hall Tratado de Fisiología médica. 13.a ed. Elsevier España; 2016. 2288 p.
15. Esfandiari N, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorder. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2017 [citado 23 julio 2021]; 46(3):631-648. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5957513/pdf/nihms956057.pdf>

16. Moreno Campoy EE. Adecuación del uso de marcadores tumorales para la seguridad del paciente [Internet]. Universidad de Malaga; 2015 [citado 23 julio 2021]. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/14023/TD_MORENO_CAMP_OY_Elvira_Eva.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. Giannetta E, Guarnotta V, Altieri B, Sciammarella C, Cuadagno E, et al. ENDOCRINE TUMOURS: Calcitonin in thyroid and extra – thyroid neuroendocrine neoplasms: the two – faced Janus. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2020 [citado 23 julio 2021]; 183(6):197-215. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/183/6/EJE-20-0506.xml?body=pdf-10417>
18. Rey S. Patología de la Glándula Tiroides Texto y Atlas [Internet]. España: 1ª ed. Editorial Bubok Publishing S.L; 2012 [citado 23 de agosto del 2021]. 16 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=R9DEcF2W44kC&printsec=frontcover&#v=onepage&q&f=false>
19. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de tiroides [Internet]. 2021 [citado 23 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/estadisticas-clave.html#referencias>
20. Roman A, Restrepo Lina, Alzate C, Vélez A, Gutiérrez J. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de la literatura. *Iatreia* [Internet]. 2013 [citado 23 agosto 2021]; 26(2): 197-206. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932013000200008
21. Bujaidar F, Zatarin L, Dehesa E, Peraza F. Incidencia de malignidad en nódulos tiroideos en pacientes sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido. *Rev Med UAS* [Internet]. 2020 [citado 23 agosto 2021]; 10(3) Disponible en: <http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v10/n3/tiroideos.pdf>
22. Yim, Ji Hye et al. Long-Term Consequence of Elevated Thyroglobulin in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* [Internet]. 2013 [citado 11 septiembre 2021]; 23(1):58-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539255/>

23. Demir F, Şimşek F, Ansal B. The Role of Pre-ablative Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin/ Thyroid-Stimulating Hormone Ratio for Predicting Metastasis in Thyroid Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther* [Internet]. 2019 [citado 11 septiembre 2021]; 28(1):21-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6455104/>
24. Teres I, Astarita G, Mesch V, Mosquera G, Esteban M, Kozac A et al. Métodos de tiroglobulina de primera y segunda generación: su utilidad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev. argent. endocrinol. metab* [Internet]. 2017 [citado 11 septiembre 2021]; 54(3): 101-108. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342017000300001&lang=es (lilacs)
25. Cheng X, Yu S, Jin C, Han S, Hu Y, Zhang K Et al. Comparison of three different assays for measuring thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 2017 [citado 12 septiembre 2021]; 50(18): 1183-1187. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912017304241?via%3Dihub>
26. Danila R, Livadariu R, Branisteanu D. Calcitonin revisited in 2020. *Acta Endocrinol (Buchar)* [Internet]. 2019 [citado 12 septiembre 2021]; 15(4): 544-548. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200115/>
27. Rodríguez Z, Dorimain P, Pereira O, Falcon G, Ochoa G. Observaciones críticas en torno a las afecciones nodulares de tiroide. *MEDISAN* [Internet]. 2015 [citado 12 septiembre 2021]; 19(4): 503-515. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000400008
28. Román A, Restrepo L, Alzate C, Vélez A, Gutiérrez J. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de la literatura. *Iatreia* [Internet]. 2013 [citado 15 septiembre 2021]; 26(2): 197-206. Disponible en: www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932013000200008
29. Verbeek H, B. de Groot J, Sluiter W Et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database of Systematic Reviews Review* [Internet]. 2020 [citado 16 septiembre 2021] ;(3):1465-1858. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010159.pub2/full>

30. Kaczka K, Mikosinski S, Fendler W, Celnik A, Pomorski L. Calcitonin and Procalcitonin in Patients with Medullary Thyroid Cancer or Bacterial Infection. *Adv Clin Exp Med Review* [Internet]. 2012 [citado 16 septiembre 2021];21(2):169-178. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23214280/>
31. Evans C, Tennant S, Perros P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 [citado 20 septiembre 2021]; 444:310-317. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898114004781?via%3Dihub> (Pubmed)
32. Evans C, Tennant S, Perros P. Serum thyroglobulin in the monitoring of differentiated thyroid cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* [Internet]. 2016 [citado 20 septiembre 2021];76(245):119-123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542000/>
33. Wheeler S, Liu L, Blair H, Sivak R, Longo N, Tischler J et al. Clinical laboratory verification of thyroglobulin concentrations in the presence of autoantibodies to thyroglobulin: comparison of EIA, radioimmunoassay and LC MS/MS measurements in an Urban Hospital. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 [citado 20 septiembre 2021];10(1):725. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723050/>
34. Olmedo P, Santiago P, García E, Ureña T, Gutiérrez C, Sánchez C, Martínez M. Definición de los rangos de referencia de T4 libre, TSH y tiroglobulina en sujetos sanos del Distrito Sanitario de Jaén. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. [Internet]. 2017 [citado 22 septiembre 2021]; 64(8), 417–423. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895537/>
35. Cho YY, Chun S, Lee S, Chung J, Park H, Kim S. Performance Evaluation of the Serum Thyroglobulin Assays With Immunochemiluminometric Assay and Immunoradiometric Assay for Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Lab Med* [Internet]. 2020 [citado 22 septiembre 2021];36(5):413-419. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374705/>
36. Netzel B, Grebe S, Algeciras A. Usefulness of a Thyroglobulin Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Assay for Evaluation of Suspected Heterophile Interference. *Clinical Chemistry* [Internet]. 2014 [citado 22 septiembre 2021];60(1):1016-1018. Disponible en: <https://academic.oup.com/clinchem/article/60/7/1016/5621619>

37. Indrasena B. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem* [Internet]. 2017 [citado 22 septiembre 2021];8(1):81-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329716/>
38. Giovanella L, Imperiali M, Ferrari A, Palumbo A, Furlani L, Castello R. Serum thyroglobulin reference values according to NACB criteria in healthy subjects with normal thyroid ultrasound. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. [Internet]. 2012 [citado 23 septiembre 2021]; 50(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22628333/>
39. Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg F, Grebe S, Plebani M, Clark P. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clin Chem Lab Med* [Internet].2014 [citado 23 septiembre 2021];53(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355247/>
40. Giovanella L, Imperiali M, Ferrari A, Palumbo A, Lippa L et al. Thyroid volume influences serum calcitonin levels in a thyroid-healthy population: results of a 3-assay, 519 subjects study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [Internet].2012[citado 27 septiembre 2021]; 50(5):895-900. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22628334/>
41. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. [Internet] 2016 [citado 27 septiembre 2021];130(2):150-160. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873931/>
42. Park H, Park SY, Park J, et al. Prognostic Value of Preoperative Serum Calcitonin Levels for Predicting the Recurrence of Medullary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. [Internet] 2021 [citado 27 septiembre 2021]; 12:749973. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675884/>
43. Broecker M, Mehnert I, Gilman E, Herrmann K, Weber M, Görges R. Evaluation of a new automated assay for high-sensitivity thyroglobulin measurement and comparison with two established high-sensitivity thyroglobulin assays. *Pract Lab Med*. [Internet] 2021 [citado 01 octubre 2021]; 26:250. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352551721000500>
44. Wang Z, Zhang H, Zhang X, et al. Serum thyroglobulin reference intervals in regions with adequate and more than adequate iodine intake. *Medicine (Baltimore)*. [Internet] 2016 [citado 01 octubre 2021];95(48):5273. Disponible en:

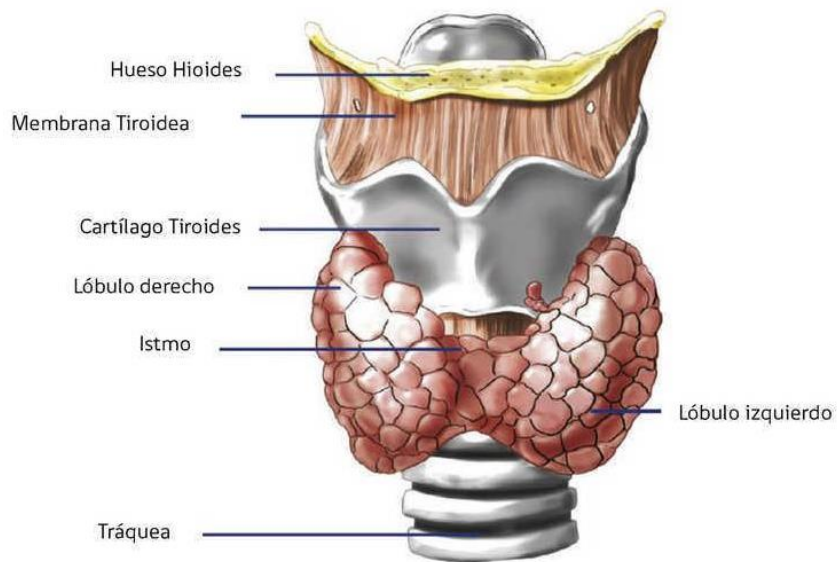
https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2016/11290/Serum_thyroglobulin_reference_intervals_in_regions.8.aspx

45. Ito Y, Kaneko H, Sasaki Y, Ohana N, Ichijo M, et al. Calcitonin levels by ECLIA correlate well with RIA values in higher range but are affected by sex, TgAb, and renal function in lower range. *Endocrine Journal*. [Internet] 2020 [citado 01 octubre 2021];67(7):759-770. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/67/7/67_EJ19-0610/_html/-char/en
46. Verbeek H, de Groot J, Sluiter W, Muller K, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2020 [citado 01 octubre 2021];3(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7075519/>
47. Eckelt F, Vogel M, Geserick M, Kirsten T, Bae Y, et al. Calcitonin measurement in pediatrics: reference ranges are gender-dependent, validation in medullary thyroid cancer and effects of thyroid diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [Internet] 2019 [citado 03 octubre 2021];0(0). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794525/>
48. Censi S, Cavedon E, Watutantrige S, Barollo S, Bertazza L, et al. Calcitonin measurement and immunoassay interference: a case report and literature review. *Clin Chem Lab Med*. [Internet] 2016 [citado 03 octubre 2021];54(12):1861-1870. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27166721/>
49. Castagna M, Fugazzola L, Maino F, Covelli D, Memmo S, et al. Reference range of serum calcitonin in pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab*. [Internet] 2015 [citado 05 de octubre 2021];100(5):1780-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25955324/>
50. Kihara M, Miyauchi A, Kudo T, Hirokama M, Miya A. Valores de referencia de calcitonina sérica con pruebas de estimulación de calcio mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia antes / después de la tiroidectomía total en pacientes japoneses con enfermedades tiroideas distintas del carcinoma medular de tiroides. *Endocrine Journal*. [Internet] 2016 [citado 05 octubre 2021];63(7):627-632. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/63/7/63_EJ16-0107/_article
51. Pineda J, Galofré J, Toni M, Anda E. Hipotiroidismo. *Medicina - Programa acreditado de educación médica continua*. [Internet] 2016 [citado 13 noviembre

- 2021];12(13):722–730.Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216300877>
52. Toni M, Pineda J, Anda E, Galofré J. Hipertiroidismo Medicina - Programa acreditado de educación médica continua. [Internet] 2016 [citado 13 noviembre 2021];12(13):731–741.Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216300889>
53. Algeciras A.Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. [Internet] 2018 [citado 13 noviembre 2021] ;55(3):205–218. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29546779/>
54. Song E, Jeon M, Yoo H, Bae S, Kim T, et al. Gender-Dependent Reference Range of Serum Calcitonin Levels in Healthy Korean Adults. *Endocrinol Metab (Seoul)*. [Internet] 2021[citado 13 diciembre 2021];36(2):365-373. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8090475/>
55. Elisei Rossella, Romei Cristina, Renzini Giulia, Bottici Valeria, Cosci Barbara, et al. The Timing of Total Thyroidectomy in RET Gene Mutation Carriers Could Be Personalized and Safely Planned on the Basis of Serum Calcitonin: 18 Years' Experience at One Single Center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. [Internet] 2012 [citado 13 diciembre 2021];97(2):426-435. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/2/426/2836320>
56. UPC - Estudios [Internet]. Com.mx. [citado 12 enero 2022]. Disponible en: <https://upc.com.mx/estudios/index/mostrar:T>

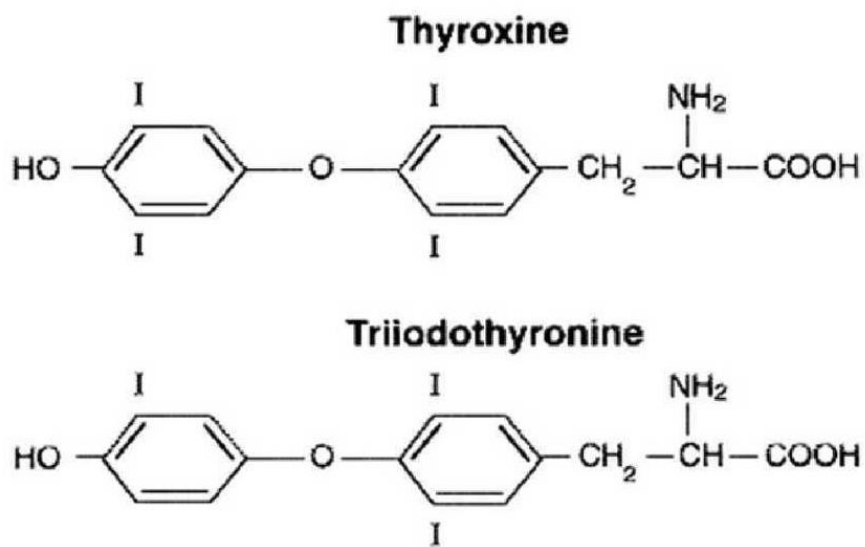
Anexos

Anexo 1. Representación gráfica de la glándula tiroides y sus relaciones anatómicas



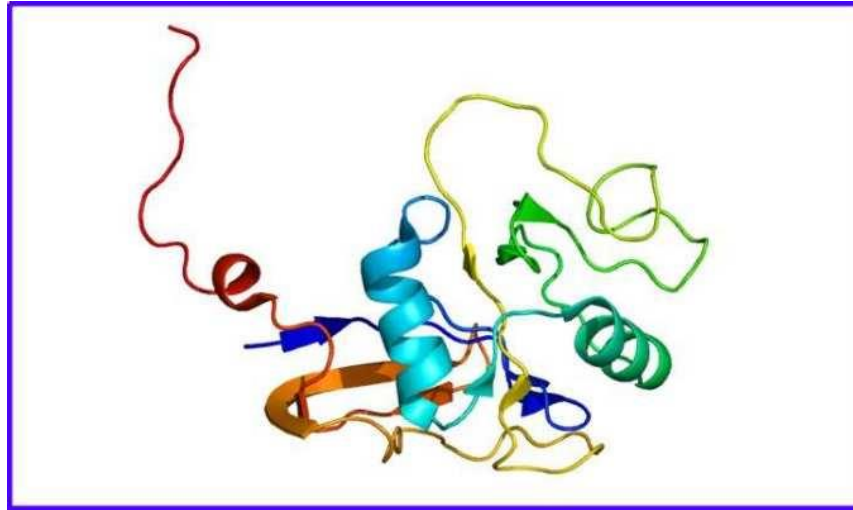
Fuente: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-disfuncion-tiroidea-y-corazon-S0716864015000395>

Anexo 2. Estructura química de las hormonas tiroides tiroxina y triyodotironina



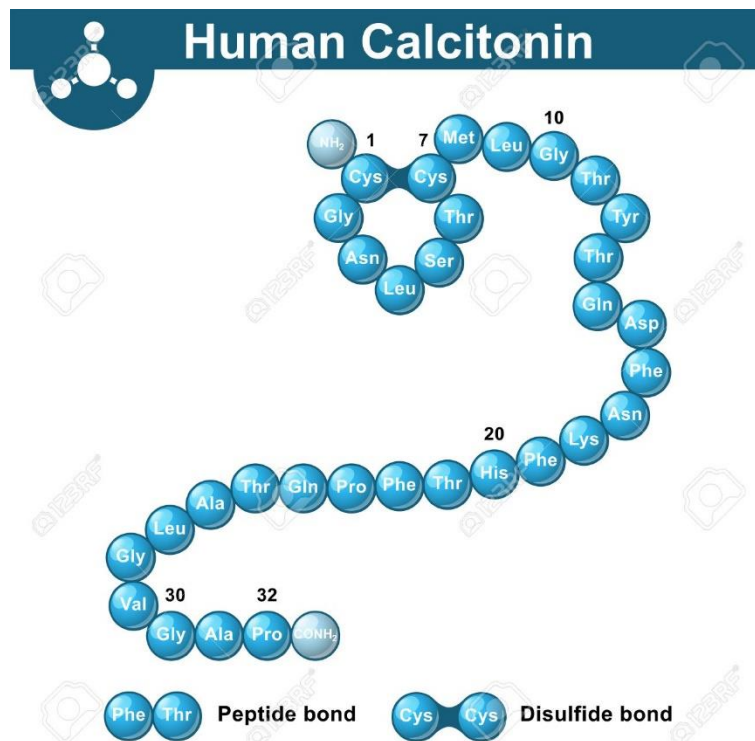
Fuente: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-disfuncion-tiroidea-y-corazon-S0716864015000395>

Anexo 3. Tiroglobulina, representación en 3D



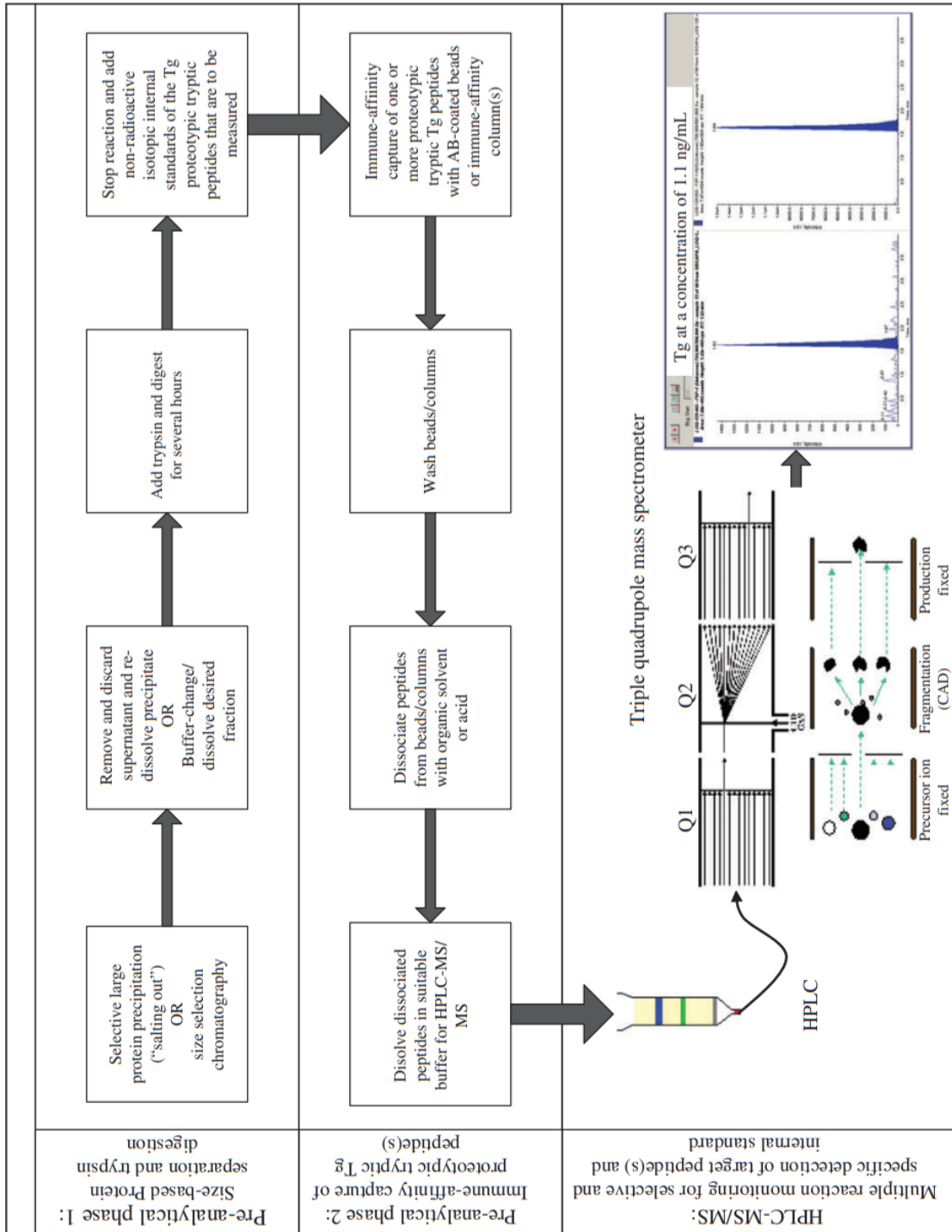
Fuente: <https://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/453>

Anexo 4. Calcitonina



Fuente: https://es.123rf.com/photo_62474059_la-calcitonina-de-estructura-del-peptido-de-la-hormona-mol%C3%A9cula-thyrocalcitonin-humana-3d-ilustraci%C3%B3n-aisla.html

Anexo 5. Representación esquemática del flujo de trabajo para el ensayo de cromatografía líquida en tándem de espectrometría de masas (LC-MS/MS) para tiroglobulina.



Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352551721000500>

Anexo 6. Inserto tiroglobulina



Propósito
 La prueba de Quimioluminiscencia Tiroglobulina de Acculite™ Monobind se pretende utilizar para la determinación cuantitativa de niveles de Tiroglobulina en el suero. La prueba es específicamente para diagnóstico in vitro.

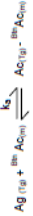
RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA
 La Tiroglobulina humana (Tg) es una gran glucoproteína (600 kD) que se almacena en la coloides folicular de la glándula tiroides. Funciona como una pro-hormona en el síntesis de hormonas tiroideas en la tiroides. Los niveles de Tg en la sangre tales como la Thyrotropina (T3) y la Trioxina (T4).

Se presenta aumento en los niveles de Tiroglobulina en el carcinoma folicular y papilar de la tiroides, adenoma tiroidal, tiroiditis sub aguda, tiroiditis de Hashimoto y enfermedades graves. Los niveles de Tg son normales en pacientes con hipotiroidismo. La prueba de Tiroglobulina es útil para detectar la recurrencia del carcinoma tiroidal seguido de una extracción operatoria o extracción radioactiva de yodo. La determinación de Tg es usada como una adición al escaneo de yodo pero no como un reemplazo de éste. La valoración de los niveles de Tg ayuda en el manejo de niños con hipotiroidismo congénito.

Se han aplicado varios métodos para la determinación de Tg usando la fusión competitiva directa de RIA y la mezcla doble de anticuerpos IRMA o ELISA, de las cuales la última es más utilizada. Estos métodos experimentan interferencia por auto anticuerpos endógenos para Tg. Es muy útil determinar el nivel de Tg Monobind la proporción a Tg auto anticuerpos. ELISA para excluir tal interferencia. (Ver Monobind™ Anti-Tg Acculite™ Cat# 1075-300)

PRINCIPIO
 Análisis secuencial inmunoenzimométrico
 Los reactivos esenciales requeridos para un análisis inmunoenzimático incluyen mayor afinidad y especificidad de los anticuerpos (enzima conjugada e inmovilizada), con diferentes y distintos reconocimientos de epítopes, en exceso, un antígeno nativo. En este procedimiento, la inmovilización de la enzima durante el análisis en la superficie de una microplaca de 96 pozos. La mezcla de suero de paciente, el reactivo de la fuente y con el anticuerpo Tiroglobulina monoclonal marcado con biotina agregado exógenamente.

Después de la mezcla del anticuerpo monoclonal marcado con biotina y un suero que contiene antígeno nativo, la reacción de antígeno nativo y los anticuerpos, formando un anticuerpo-antígeno complejo. La interacción se ilustra por la siguiente ecuación:



Una (1) botella que contiene peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en buffer. Almacenaje a 2-8°C.
H. Instrucciones del Producto
Nota 1: No usar reactivos más allá de la fecha de expiración.
Nota 2: Los reactivos abertos son estables por 60 días cuando son almacenados a 2-8°C.
Requeridos pero no proporcionados:
 1. Pipetas capaces de distribuir 50 µl y 100µl con una precisión superior al 1.5%.
 2. Dispensador(s) para las distribuciones repetidas de 0.100 ml y 0.300ml (con una precisión superior al 1.5% (opcional).
 3. Lavador de microplaca o una botella de lavado (opcional).
 4. Luminómetro de microplaca.
 5. Papel absorbente para borrar los pozos de la microplaca.
 6. Cubierta plástica o de microplaca para los pasos de incubación.
 7. Aspirador al vacío o vacuo (opcional) para los pasos del lavado.
 8. Cronómetro
 9. Materiales de control de calidad.

PRECAUCIONES
No para el Uso Humano **Para el Uso Diagnóstico in Vitro Animales**
 Todos los productos de este control de suero humano se encuentran no reactivos para el Antígeno de Superficie de Hepatitis B, VIH 1 y 2 y anticuerpos para VHC por los reactivos licenciados por la FDA. Incluso no se ha conocido prueba que pueda ofrecer seguridad a pesar que los agentes infecciosos estén ausentes, todos los productos séricos de humanos serán tratados, enfermedades. Los procedimientos de laboratorio excelentes para el manejo de productos sanguíneos pueden ser encontrados en el Centro de Control de Enfermedades/ Instituto Nacional de Salud, "Biosseguridad" en Laboratorios Microbiológicos y Biomédicos, 2da Edición, 1985, HHS.

RECOLECCIÓN DEL SPECIMEN Y PREPARACIÓN
 Los especímenes sean suero de sangre en tubo y las precauciones en la recolección de muestras por punción venosa serán observadas. Para la comparación exacta de los valores normales, una muestra de suero por un tubo de muestra estandarizada. Permitir que la muestra de suero se seque y separar el suero de las células.
 Las muestras pueden ser refrigeradas a 2-8°C por un período máximo de 5 días. Si el espécimen no puede ser ensayado dentro de este tiempo, la muestra puede ser almacenada a temperatura de -20°C por más de 30 días. Evitar el congelamiento rápido y el descongelamiento. Cuando se analice en duplicado, se requiere 0.100ml del espécimen.

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS
1. Buffer para Lavado
 Diluir los contenidos del Concentrado de Lavado a 1000 ml con agua destilada o desionizada en un contenedor de almacenaje adecuado. Almacenar a temperatura ambiente de 20-27°C.
2. Solución de Substrato activo
 Mezcla de volúmenes iguales de solución "A" y solución "B" en contenedor limpio. Usar dentro de 30 horas. Por ejemplo, adicione 1ml de A y 1 ml de B por cada dos de ocho tras de fuente (se crea un leve exceso de solución. Descartar la porción no utilizada).
PROCEDIMIENTO DE PRUEBA
 Antes de proceder con el análisis, lleve todos los reactivos, los sueros de referencia y los controles a temperatura ambiente (20-27°C).
 1. Formatear los pozos de la microplaca para cada calibrador, muestras de control y de paciente para que sean ensayados en duplicado. **Reemplazar cualquier tira de la microplaca no usada dentro de la bolsa de aluminio, sellarla y almacenarla a 2-8°C.**
 2. Pipetear 0.050 ml (50µl) del suero de referencia apropiado, control o espécimen dentro de la fuente asignada.

1. Formatear los pozos de la microplaca para cada calibrador, muestras de control y de paciente para que sean ensayados en duplicado. **Reemplazar cualquier tira de la microplaca no usada dentro de la bolsa de aluminio, sellarla y almacenarla a 2-8°C.**
2. Pipetear 0.050 ml (50µl) del suero de referencia apropiado, control o espécimen dentro de la fuente asignada.
3. Adicionar 0.100ml (100µl) de anticuerpo monoclonal con un pipeteador. **Esperar** 15 minutos. **Esperar** 15 minutos **dispensar todos los reactivos cercanos al fondo de la microplaca.**
4. Incubar a temperatura ambiente por 2 horas revueltos constantemente en un mezclador hematológico a 150 RPM.
5. Seguir los pasos 6 - 15 descritos en el anterior "Procedimiento de Prueba".

CONTROL DE CALIDAD
 Cada laboratorio ensayará los controles a niveles de inferior, medio y mayor nivel para el monitoreo del rendimiento de análisis. Estos controles serán tratados como desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizado. Las tendencias de control de calidad deben manerarse para controlar la consistencia del grupo.

3. Adicionar 0.100ml (100µl) de anticuerpo monoclonal marcado de botra a cada pozo. **Es muy importante dispensar los reactivos cercanos al fondo de la fuente revuelta.**
 4. Revolver la microplaca ligeramente por 20-30 segundos para mezclar yular.
 5. Incubar de 12 a 18 horas a temperatura ambiente.
 6. Descartar los contenidos de la microplaca por decantación o aspiración. Si se realiza decantación, golpee y seque la placa con papel absorbente.
 7. Adicionar 300µl de buffer de lavado (ver Sección Preparación de Reactivos), decantar (golpee y seque) o aspirar. Repetir 2 veces adicionales para un total de 3 lavados. **Un lavador de platos automáticos puede ser usado. Seguir las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si se usa un exprimidor de botella, llene cada fuente descomprimiendo los contenedores (evitar las burbujas de aire) para dispensar el lavado. Decantar el lavado y repetir 4 veces adicionales.**
 8. Adicionar 0.100 ml (100µl) de solución de Marcador Tg a todas las fuentes.
 9. Revolver la microplaca ligeramente por 20-30 segundos para mezclar. Cubrir con envoltura plástica.
 10. Incubar a temperatura ambiente por 120 minutos.
 11. Descartar los contenidos de la microplaca por decantación o aspiración. Si se realiza decantación, golpee y seque la placa con papel absorbente.
 12. Adicionar 300µl de buffer de lavado (ver Sección Preparación de Reactivos), decantar (golpee y seque) o aspirar. Repetir 2 veces adicionales para un total de 3 lavados. **Un lavador de placa automático o manual puede ser adicionado. Seguir las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si se usa un exprimidor de botella, llene cada fuente descomprimiendo los contenedores (evitar las burbujas de aire) para dispensar el lavado. Decantar el lavado y repetir 2 veces adicionales.**
 13. Adicionar 0.100 ml (100µl) de substrato activo para cada fuente (ver Sección de Preparación de Reactivo) **Siempre adicione reactivos en el mismo orden para minimizar el tiempo de reacción.**
 14. Incubar a temperatura ambiente por 5 minutos en la oscuridad.
 15. Leer las Unidades de Luz Relativa (ULR) en cada fuente para 0.5 - 1.0 segundos. **Los resultados deben ser leídos luego de treinta (30) minutos.**

PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO
Este procedimiento puede usarse con la ayuda de un mezclador hematológico de laboratorio.
 1. Formatear los pozos de la microplaca para cada calibrador, muestras de control y de paciente para que sean ensayados en duplicado. **Reemplazar cualquier tira de la microplaca no usada dentro de la bolsa de aluminio, sellarla y almacenarla a 2-8°C.**
 2. Pipetear 0.050 ml (50µl) del suero de referencia apropiado, control o espécimen dentro de la fuente asignada.
 3. Adicionar 0.100ml (100µl) de anticuerpo monoclonal con un pipeteador. **Esperar** 15 minutos. **Esperar** 15 minutos **dispensar todos los reactivos cercanos al fondo de la microplaca.**
 4. Incubar a temperatura ambiente por 2 horas revueltos constantemente en un mezclador hematológico a 150 RPM.
 5. Seguir los pasos 6 - 15 descritos en el anterior "Procedimiento de Prueba".

CONTROL DE CALIDAD
 Cada laboratorio ensayará los controles a niveles de inferior, medio y mayor nivel para el monitoreo del rendimiento de análisis. Estos controles serán tratados como desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizado. Las tendencias de control de calidad deben manerarse para controlar la consistencia del grupo.

CONTROL DE CALIDAD
 Cada laboratorio ensayará los controles a niveles de inferior, medio y mayor nivel para el monitoreo del rendimiento de análisis. Estos controles serán tratados como desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizado. Las tendencias de control de calidad deben manerarse para controlar la consistencia del grupo.

CONTROL DE CALIDAD
 Cada laboratorio ensayará los controles a niveles de inferior, medio y mayor nivel para el monitoreo del rendimiento de análisis. Estos controles serán tratados como desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizado. Las tendencias de control de calidad deben manerarse para controlar la consistencia del grupo.

CONTROL DE CALIDAD
 Cada laboratorio ensayará los controles a niveles de inferior, medio y mayor nivel para el monitoreo del rendimiento de análisis. Estos controles serán tratados como desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizado. Las tendencias de control de calidad deben manerarse para controlar la consistencia del grupo.

RESULTADOS

Una curva de respuesta a la dosis es usada para asegurar la concentración de Tg en especímenes desconocidos.

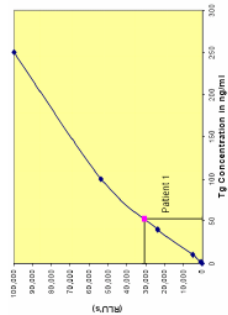
1. Registrar las ULR (unidades de luz relativa) obtenidas del impreso del luminómetro de microplaca como se ilustra en el Ejemplo 1.
2. Graficar las ULR para cada referencia de suero duplicado versus la concentración de tiroglobulina correspondiente en ng/ml en el papel de gráfica lineal.
3. Sacar la mejor curva fija a través de los puntos de gráfica.
4. Para determinar la concentración de Tg para un desconocido, localizar las ULR promedio para cada desconocido en el eje vertical del gráfico, encontrar el punto de intersección de la curva y leer la concentración (en ng/ml) del eje horizontal del gráfico (los duplicados de los desconocidos pueden ser promediados como se indica). En el siguiente ejemplo el promedio de ULR de los desconocidos (30724) interseca la curva de calibración en la concentración Tg de 51.9 ng/ml (Ver Figura 1).

EJEMPLO 1

Muestra I.D.	Posición de Fuente	ULR (A)	Media ULR (B)	Concentración (ng/ml)
Cal A	A1	65	68	0
	B1	71		
Cal B	C1	410	448	2
	D1	487		
	E1	2727		
Cal C	F1	2122	2425	10
	G1	11503		
Cal D	H1	13147	13325	40
	A2	41436		
Cal E	B2	40436	40936	100
	C2	101759		
Cal F	D2	96201	100000	250
	A3	17605		
Paciente 1	B3	17319	17462	51.9

* Los datos presentados en el Ejemplo 1 y Figura 1 son únicamente para ilustración y no deben ser usados en cambio de una curva de respuesta a la dosis preparada con cada análisis. Adicionalmente, ULR de los calibradores se han normalizado a 100,000 ULR por la producción de luz. Esta conversión minimiza las diferencias causadas por la eficiencia de varios instrumentos que pueden ser usados para medir la producción de luz.

Figura (1)



PARAMETROS DE C. C.

Para que los resultados del análisis sean considerados válidos se deben cumplir los siguientes criterios:

1. La curva de respuesta a la dosis (80%; 50% y 20% intersecciones) debe estar entre los parámetros establecidos.
2. 4 de 6 grupos de control de calidad estarán dentro de los rangos establecidos.

ANÁLISIS DE RIESGOS

A. Desempeño del análisis

1. Es importante que el tiempo de reacción en cada pozo sea mantenido en forma constante para obtener resultados reproducibles.
2. El pipeteo de las muestras no se extenderá más de 10 minutos para evitar derivar el análisis.
3. No se deben emplear muestras altamente lipémicas, hemolizadas o contaminadas.
4. Si más de 1 placa es usada, se recomienda repetir la curva de respuesta a la dosis.
5. La adición del reactivo de señal inicia una reacción química por lo tanto el reactivo de señal debe ser adicionado en la misma frecuencia para eliminar cualquier derivación de tiempo durante la reacción.
6. La falla al remover solución adherida en los pasos de aspiración o decantación puede resultar en replicación baja y resultados incorrectos.
7. Usar los componentes del mismo grupo no mezclar los reactivos de diferentes conjuntos.
8. Es esencial un pipeteo preciso y exacto así como seguir el tiempo exacto y la temperatura requerida. Cualquier desviación de las instrucciones de uso puede arrojar resultados inexactos.
9. Se deben seguir las buenas prácticas de laboratorio todos los estándares nacionales aplicables, regulaciones y leyes de manera estricta para asegurar el cumplimiento y uso adecuado del dispositivo.
10. Es importante calibrar todos los equipos, por ejemplo: pipetas, lectores, lavadores y/o instrumentos automatizados con este reactivo y realizar un mantenimiento preventivo rutinario.
11. El análisis de riesgos—como la requiere la directiva IVD 98/79/CE—para todos los dispositivos médicos, incluidos los lectores Monobind, pueden ser solicitados vía e-mail: Monobind@monobind.com.

B. Interpretación

1. Los resultados de laboratorio por sí solos son únicamente un aspecto para determinar el cuidado del paciente y no deben ser la única base para una terapia, particularmente si los resultados están en conflicto con otros determinantes.
2. Para resultados de pruebas válidas, los controles adecuados y otros parámetros deben estar dentro de los rangos listados y requerimientos del ensayo.
3. Si los kits de prueba están alterados, ya sea por mezcla de partes de diferentes kits, o por condiciones de almacenamiento incorrectas, Monobind no tendrá responsabilidad.
4. Si se utiliza el sistema de reducción de datos controlados por Computador para interpretar los resultados del ensayo, es necesario que los valores de predicción para los calibradores se ubiquen dentro del 10% de las concentraciones asignadas.
5. Las muestras de pacientes con concentraciones de Tiroglobulina mayor a 250 ng/ml pueden ser diluidas con el calibrador cero y ensayadas nuevamente. Multiplicar el valor obtenido por el factor de dilución para obtener el valor corregido.

VALORES ESPERADOS

Basado en datos clínicos recogidos por Monobind en concordancia con los artículos publicados, se estableció un rango normal de 5 a 40 ng/ml.

Los niveles de Tg se encuentran elevados en pacientes con carcinoma tiroidal foliular y papilar, adenoma tiroidal, tiroiditis sub aguda, tiroiditis de Hashimoto y enfermedades graves. Niveles bajos de Tg indican hipotiroidismo.

Se sugiere que cada laboratorio establezca sus propios rangos para poblaciones normales y anormales. Estos rangos dependen siempre de la localización población, laboratorio, técnica y especificidad del método.

CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO

A. Precisión

Las precisiones dentro y entre los análisis del Sistema de Prueba de Tiroglobulina AccuLife™ ELISA fueron determinadas por análisis en 3 diferentes niveles de suero de control. El número, valor promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada uno de estos sueros controles son presentados en la Tabla 2 y Tabla 3.

TABLA 2
Precisión dentro del Análisis (Valores en ng/ml)

Muestra	N	X	σ	C.V.
A	20	5.6	0.5	8.9%
B	20	15.0	1.10	7.3%
C	20	65.2	6.00	9.2%

TABLA 3
Precisión Entre Análisis (Valores en ng/ml)

Muestra	N	X	σ	C.V.
Grupo 1	10	6.1	0.8	13.1%
Grupo 2	10	15.5	1.2	7.7%
Grupo 3	10	63.2	6.1	9.7%

* Medido en 10 experimentos en duplicado durante 7 días.

B. Exactitud

El Sistema de prueba de microplaca tiroglobulina de Acculite Monobind fue comparado con un ensayo de radioinmunoanálisis de tubo cubierto de referencia. Se utilizaron especímenes biológicos de las poblaciones (sintomáticas y asintomáticas). Los datos obtenidos son descritos en la Tabla 4.

TABLA 4
Análisis de Última

Método	Media (X)	Regresión Cuadrada	Coefficiente de Correlación
Este Método	13.6	Y = 2.53 + 0.500(X)	0.975
Referencia	11.4		

La ecuación de regresión cuadrada última y el coeficiente de correlación indican un excelente ordenamiento del método.

C. Sensibilidad

La sensibilidad (límite de detección) fue acertada por la determinación de la variabilidad del calibrador sérico 0 ng/ml y usando la estadística de 2σ (95% de certeza) se calcula la dosis mínima. La sensibilidad del análisis fue de 0.2 ng/ml.

D. Especificidad

Se evaluó la reacción cruzada del método de quimioluminiscencia tiroglobulina sobre sustancias seleccionadas adicionando sustancias de interferencia al suero de control. Se determinó que la sensibilidad de la prueba cruzada derivando un radio entre la dosis de la sustancia que interfiere a la dosis de tiroglobulina necesaria para producir la misma absorbancia.

Sustancia	Reacción cruzada	Concentración
Tiroglobulina	100 ng/ml	100.0%
Triiodotironina	1000 ng/dl	ND
Troxina	1000 ng/ml	ND
TBG	100 ng/dl	ND

E. Efecto de altas dosis
Ya que el análisis es secuencial en diseño, las altas concentraciones de Tg no muestran el efecto gancho. La toma de muestra con concentraciones de más de 50,000 ng/ml demostro una intensidad extremadamente alta de emisión de luz.

REFERENCIAS

1. Beever KJ, Bradbury J, Phillips D, et al. "Highly sensitive assays for thyroglobulin, thyroglobulin and Thyroid Releasing Hormone". *Clin Chem* 35: 1949-1954 (1989).
2. Landerson PW. "Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter, and thyroid cancer". *Clin Chem* 42: 183-187 (1996).
3. Mayo Medical Laboratories: test catalog, Rochester, MN (1997).
4. Spencer CA, Takesuho M, Kazarosyn M. "Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays". *Clin Chem* 42: 164-173 (1996).
5. Tietz N. Ed. Clinical Guide to Laboratory tests, 3rd Ed. Philadelphia. Saunders (1995).
6. Surks MI, Chopra IJ, Mantash CN. "American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders". *JAMA*, 263, 1529-1532 (1990).
7. Ng M, Rahma A, Khalid B. "Enzyme immunoassay for simultaneous measurements of autoantibodies against thyroglobulin and thyroglobulin microsome in serum". *Clin Chem* 33: 2286-2288 (1987).
8. Spencer CA, Takesuho M, Kazarosyn M, Wang CC, Butler RB, Surks MI, et al. "Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence and influence on serum thyroglobulin measurements, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma". *J. Clin Endocrinol Metab*, 83: 1121-27 (1996).
9. Spencer CA, Lopresti JS, Falentis, Nicoloff JT. "Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurements". *Thyroid*, 9, 435-441 (1999).
10. Schlumberger M, Baudin E. "Serum thyroglobulin/differentiated thyroid carcinoma in the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma". *Eur J. Endocrinol*, 133, 249-252 (1995).

Revisión:2 Fecha: 11/22/10

For Orders and Inquiries, please contact
Monobind Inc.
Lab. Formet, CA 92039 USA

Tel: 949-951-2695
Fax: 949-951-3039
Email: info@monobind.com
On the Web: www.monobind.com

Other interesting products and services about our



CE (Part 90), 3851 DR, 13 NL
Tel: +31 (0) 6-5161596-26

Instrumentos y aplicaciones

Los productos de inmunoensayo de Monobind están diseñados para que funcionen en ambientes de laboratorios manuales y automatizados. Acculite y Acculite son compatibles con cualquier instrumento de lectura de microplaca que acepte analizadores de suero de suero de suero. Es posible que exista o creón un protocolo de aplicación para su instrumento en particular. Para estos casos, se recomienda visitar la sección de instrumentos de nuestro sitio en la web o comunicarse con techsupport@monobind.com

Monobind ofrece diversos instrumentos, incluyendo el lector de placa Impulse 2, el luminómetro CLIA. Diseñado para ser utilizado simultáneamente con nuestros productos y capaz de una calibración de dos puntos. Visitar nuestro sitio en la web para obtener mayor información.



Calcitonin ELISA

Análisis cuantitativo específico
para la determinación de calcitonina en suero.

REF **NM59011**

Σ **12x8**



EU: **IVD** **CE**



I B L I N T E R N A T I O N A L G M B H
Flughafenstrasse 52a Phone: +49 (0)40-53 28 91-0 IBL@IBL-International.com
D-22335 Hamburg, Germany Fax: +49 (0)40-53 28 91-11 www.IBL-International.com

4. PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El inmunoanálisis para la detección de calcitonina es un ensayo de inmunoenzimología [ELISA] para la medición de la cadena de calcitonina biológicamente intacta de 32 aminoácidos. Utiliza dos anticuerpos monoclonales de ratón diferentes a la calcitonina humana, específicos para regiones bien definidas en la molécula de calcitonina. Un anticuerpo se enlaza sólo con la calcitonina 11-23 y este anticuerpo es biotinilado. El otro anticuerpo está preparado para enlazar sólo la calcitonina 21-32, estando marcado con peroxidasa de rábano [HRP] para detección.

Pocillo de estreptavidina--Anticalcitonina biotinilada (11-23)--
Calcitonina intacta--Anticalcitonina conjugada con HRP (21-32)

En este análisis, los calibradores, los controles o las muestras de los pacientes se incuban simultáneamente con el anticuerpo marcado con enzimas y un anticuerpo acoplado con biotina en un pocillo de microplaca recubierto con estreptavidina. De este modo, la calcitonina en la muestra queda entre estos dos anticuerpos (en "sándwich"). Al final de la incubación del análisis, el micropocillo se lava para eliminar componentes sueltos y la enzima enlazada a la fase sólida se incubaba con el sustrato, tetrametilbencidina (TMB). Se agrega luego una solución de parada ácida para interrumpir la reacción, cambiándose el color a amarillo. La intensidad del color amarillo es directamente proporcional a la concentración de calcitonina en la muestra. Se genera una curva dosis-respuesta de la unidad de absorbancia frente a la concentración mediante la utilización de los resultados obtenidos de los calibradores. Las concentraciones de calcitonina presentes en los controles y las muestras de pacientes se determinan directamente a partir de esta curva.

5. COMPONENTES DEL KIT

Cantidad	Símbolo	Componente
1 x 12 x 8	PLA	Placa de Microtitulación Listo para usar. Un soporte con tiras recubiertas de estreptavidina.
1 x 7.0 mL	RGT 1	Reactivo 1 Listo para usar. Contenido: Anticuerpo de calcitonina biotinilado.
1 x 7.0 mL	RGT 2	Reactivo 2 Listo para usar. Contenido: Anticuerpo de calcitonina marcado con peroxidasa (Enzima).
1 x 10.0 mL	RGT 3	Reactivo 3 Listo para usar. Contenido: Solución de reconstitución con EDTA.
1 x 30.0 mL	RGT A CONC	Reactivo A Concentrado (20X) Contenido: Lavado para ELISA (Salino con agente tensioactivo).
1 x 20.0 mL	RGT B	Reactivo B Listo para usar. Contenido: Sustrato TMB (tetrametilbencidina).
1 x 1 mL por nivel	CTRL 1 LYO CTRL 2 LYO	Controles 1+2 (lío-filizada) Contenido: 2 niveles. Calcitonina sintética (1-32) en solución BSA. Consulte las etiquetas del vial para obtener los intervalos exactos.
1 x 2 mL para el calibrador cero (A) 1 x 1 mL para todos los demás calibradores	CAL A LYO CAL B LYO CAL C LYO CAL D LYO CAL E LYO CAL F LYO	Calibrador A-F (lío-filizada) Contenido: Calcitonina sintética. Calibrador cero lío-filizado [solución BSA]. Todos los demás calibradores constan de calcitonina (1-32) en solución BSA, calibrada según 2ª IS 89/620 de la OMS Consulte las etiquetas del vial para obtener los intervalos exactos.
1 x 20 mL	SOLN	Solución de Parada Listo para usar. Contenido: ácido sulfúrico 1 N.

6. MATERIAL Y EQUIPO REQUERIDO PERO NO SUMINISTRADO

- Lector de microplacas capaz de medir la absorbancia en longitudes de onda de 450 nm y 405 nm.
- Lavadora de microplacas [si no se puede disponer de una lavadora, se podría aceptar el lavado manual].
- Pipetas de precisión para dosificar 50, 100 y 150 µL.
- (Opcional): Un dosificador de canales múltiples o un dosificador de repetición para 50, 100 y 150 µL.
- Agitadores de microplaca: Óptima en las siguientes configuraciones de velocidad:

Agitadores de microplaca	Diámetro de agitado	Configuración de velocidad:
Orbitario	3 mm (0.1118 in)	600 ± 10 rpm
	19 mm (0.75 in)	170 ± 10 rpm
Lineal	25 mm (0.98 in)	170 ± 10 rpm

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

Si bien el diseño específico de los reactivos suministrados en este kit garantiza la ausencia de componentes de la sangre humana, las muestras de pacientes, que pueden presentar anticuerpos de HBsAg, HbCag o VIH, deben considerarse un riesgo biológico potencial. Deben tomarse las precauciones habituales en la manipulación de dichas muestras, como se hace con las muestras de pacientes no analizadas.

La solución de parada consiste en ácido sulfúrico 1 N. Se trata de un ácido potente. Si bien el mismo se encuentra diluido, debe manipularse con cuidado. Puede producir quemaduras y debe manipularse con guantes, gafas y ropa protectora adecuada. Cualquier derrame debe enjuagarse inmediatamente con abundante cantidad de agua. No respire cuando advierta el vapor del mismo y evite su inhalación.

Si se observa turbidez en algún reactivo, no realice el ensayo y póngase en contacto con su distribuidor.

Se encuentran a la venta diversos tipos de agitador con diferentes especificaciones. En caso de que el agitador de microplaca no se encuentre dentro del intervalo especificado anteriormente, se anima a cada laboratorio a establecer su propio intervalo óptimo.

8. RECOPIACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS

La determinación de calcitonina debe realizarse con suero. Para realizar un análisis de la muestra por duplicado, se requiere 200 µL de suero. Recolecte sangre completa sin anticoagulante. Luego de permitir que la sangre se coagule, debe separarse inmediatamente el suero, preferentemente en una centrifuga refrigerada y almacenarse a -20°C como mínimo. Evite las muestras marcadamente lipémicas o hemolizadas.

9. PREPARACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE REACTIVOS

Almacene todos los componentes del kit a 2 - 8 °C.

1. Todos los reactivos, excepto los calibradores, los controles de kit y el concentrado de lavado, están listos para usar. Almacene todos los reactivos a 2-8°C.
2. Reconstituya el calibrador A (estándar cero) con 2.0 mL de agua destilada o desionizada y mezcle. En cada uno de los calibradores que no sean cero (del Calibrador B al F) y en los controles 1 y 2 del kit, reconstituya cada vial con 1,0 mL de Reactivo 3 (Solución de reconstitución) y mezcle. Permita que los viales reposen 10 minutos y luego mezcle por completo, invirtiendo el envase con cuidado para obtener la reconstitución completa. **Utilice los calibradores y los controles lo antes posible luego de la reconstitución. Congele (a -20°C) los calibradores y los controles restantes lo antes posible luego de utilizarlos en un congelador que no sea autodescongelante.** Las normas y los controles permanecen estables a -20°C durante 6 semanas luego de la reconstitución, con un máximo de 3 ciclos de congelamiento/descongelamiento al manipularse según lo recomendado en la sección "Notas de procedimiento".
3. **ELISA Reactivo A:** Concentrado de lavado: Mezcle el contenido del concentrado de lavado por completo. Si el concentrado de lavado presenta signos de precipitación debido al almacenamiento a una temperatura menor, como podría ser 4°C, disuélvalo colocando el vial a baño María o en el horno a 37°C y revuélvalo. Agregue el concentrado de lavado (30 mL) a 570 mL de agua destilada o desionizada y mezcle. La solución de lavado diluida permanece estable por 90 días cuando la misma se almacena a temperatura ambiente.

10. PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

1. Coloque una cantidad suficiente de Tiras recubiertas de estreptavidina en un soporte para ejecutar la totalidad de los seis (6) calibradores de calcitonina, del Calibrador A al F de los CALIBRADORES DE CALCITONINA [la concentración exacta se indica en la etiqueta del vial], los controles y las muestras de pacientes. Como mínimo designe dos pocillos para que sirvan como "pocillos de blanco". Referirse al paso 9 para la lectura final de placa.
2. Coloque **100 µL** de los calibradores, los controles y las muestras en una pipeta y viértala en el pocillo designado o asignado. **Congele (a -20°C) los calibradores y los controles restantes lo antes posible luego de utilizarlos.**
3. Agregue o vierta **50 µL** del Reactivo 1 (Anticuerpo biotinilado) en cada uno de los pocillos que ya contengan los calibradores, los controles y las muestras.
4. Agregue o vierta **50 µL** del Reactivo 2 (Anticuerpo marcado con enzimas) en los mismos pocillos. Cubra la o las microplacas con una bandeja o una película de aluminio para evitar la exposición a la luz y colóquelas en un **agitador** preparado a la configuración recomendada (consulte la sección 6) durante **4 horas ± 30 minutos** a temperatura ambiente (22-28°C).
5. Primero, aspire el fluido completamente y luego lave/aspire cada pocillo cinco (5) veces con la solución de lavado activa (preparada a partir del Reactivo A), utilizando una lavadora de microplacas automática. El volumen de solución de lavado debe prepararse para verter 0,35 mL en cada pocillo.
6. Agregue o vierta **150 µL** de la prueba **ELISA Reactivo B** (sustrato TMB) en cada uno de los pocillos, excepto en los pocillos de blanco.
7. Con una cubierta adecuada para evitar la exposición a la luz, coloque la o las microplacas en un **agitador** preparado a la configuración recomendada (consulte la sección 6) durante **30 ±5 minutos** a temperatura ambiente (22°-28°C).
8. Agregue o vierta **100 µL** de la solución de parada en cada uno de los pocillos, excepto en los pocillos de blanco. Mezcle suavemente.
9. Antes de la lectura, asegúrese de que los dos pocillos de blanco mencionados en el paso 1 se hayan llenado con 250 µL de agua destilada o desionizada. Utilice los pocillos de blanco para hacer el blanco del lector de placas, de conformidad con las instrucciones del fabricante.*Determine la absorbancia de la solución en los pocillos en los 10 minutos siguientes; para ello, use un lector de microplacas a **450 nm**. **Lea la placa otra vez** con el lector a **405 nm**, también con agua destilada o desionizada.
**Si, por motivos técnicos, no es posible ajustar el lector de placas ELISA a cero usando el blanco, sustraiga el valor de absorbancia del blanco a todos los demás valores de absorbancia para obtener resultados.*
Nota: La segunda lectura está destinada a extender la validez analítica de la curva de calibración hasta el valor representado por el calibrador más alto, que es aproximadamente 1.000 pg/mL. Por lo tanto, las muestras de pacientes con calcitonina > 300 pg/mL pueden cuantificarse contra una curva de calibración que consista en las lecturas ascendentes hasta la concentración equivalente al calibrador más alto, utilizando la lectura de 405 nm, lejos de la longitud de onda de absorbancia máxima. En general, las muestras de pacientes y controles deben leerse utilizando los 450 nm para concentraciones de calcitonina de hasta 300 pg/mL. Las concentraciones de calcitonina superiores a 300 pg/mL deben interpolarse mediante la lectura de 405 nm.
10. Con los valores de absorbancia finales obtenidos en el paso anterior, trace una curva de calibración mediante una interpolación punto a punto o una interpolación logística de 4 parámetros o de regla flexible cúbica para cuantificar la concentración de la calcitonina.

11. NOTAS DE PROCEDIMIENTO

- La calcitonina 1-32 es una molécula muy lábil. Prepare el análisis inmediatamente al realizarse la reconstitución o el descongelamiento de todos los calibradores, los controles y las muestras de pacientes.
- Se recomienda realizar los análisis de todos los calibradores, los controles y las muestras de pacientes por duplicado. Las unidades de absorbancia promedio de grupos duplicados deben utilizarse entonces para reducir datos y calcular resultados.
- Las muestras deben colocarse en pipetas y verterse en el pocillo con una mínima cantidad de burbujas de aire. Para lograrlo, se recomienda utilizar la técnica de "pipeta inversa" descrita en el folleto de los fabricantes de pipetas incluido en el paquete.
- Las muestras de pacientes con valores superiores al calibrador más alto (Calibrador F), aproximadamente 1.000 pg/mL (vea la concentración exacta en la etiqueta del vial), pueden diluirse con el Calibrador A (Calibrador cero) y volver a analizarse. Multiplique el resultado por el factor de dilución.
- Los reactivos de números de lote diferentes no deben intercambiarse.
- Si lo prefiere, mezcle el Reactivo 1 (Anticuerpo biotinilado) y el Reactivo 2 (Anticuerpo marcado con enzimas) en una botella ámbar limpia empleando a tal fin volúmenes iguales y cantidades suficientes para el análisis. El reactivo combinado se mantiene estable por siete (7) días si se almacena a 4°C. Luego, vierta 100 µL del anticuerpo mezclado en cada pocillo. Este método alternativo debe reemplazar al Paso (3) y (4), seguido por la incubación con agitador orbitario.
- Al mezclar, evite salpicar los reactivos fuera de los pocillos. Esto afectará la precisión y la exactitud del análisis.

12. CÁLCULO DE LOS RESULTADOS

Método manual

1. Para las lecturas de 450 nm, construya un curva dosis-respuesta (curva de calibración) utilizando los primeros cinco calibradores suministrados, es decir, los Calibradores A, B, C, D y E. Para las lecturas de 405 nm, trace una segunda curva dosis-respuesta utilizando los tres calibradores con las concentraciones más altas, es decir, los Calibradores D, E y F.
2. Asigne la concentración para cada calibrador indicada en el vial en pg/mL. Trace los datos de la curva de calibración en papel milimetrado para gráficos con la concentración en el eje X y la unidad de absorbancia en el eje Y.
3. Dibuje una línea recta entre 2 puntos adyacentes. Este algoritmo matemático se conoce comúnmente como el cálculo "punto a punto". Obtenga la concentración de la muestra ubicando la unidad de absorbancia en el eje Y y buscando el valor de concentración correspondiente en el eje X. Las muestras de pacientes y controles deben leerse utilizando los 450 nm para concentraciones de calcitonina hasta los 300 pg/mL. Las concentraciones de calcitonina superiores a 300 pg/mL deben interpolarse mediante la lectura de 405 nm.

Método automático:

Los programas informáticos que utilizan la regla flexible cúbica o 4 PL [Logística de 4 parámetros] o punto a punto pueden resultar adecuados.

Datos de muestra a 450 nm [lectura de unidad de absorbancia bruta contra agua destilada o desionizada]

Pocillo de microplaca	Unidad de absorbancia de 1ª lectura	Unidad de absorbancia de 2ª lectura	Unidad de absorbancia promedio	Calcitonina en pg/mL	Calcitonina en pg/mL – Resultado a informar
Calibrador A	0,008	0,009	0,0085		0
Calibrador B	0,059	0,064	0,0615		10
Calibrador C	0,186	0,194	0,190		30
Calibrador D	0,578	0,602	0,590		100
Calibrador E	1,900	1,882	1,891		300
Control 1	0,127	0,122	0,125	20,6	20,6
Control 2	2,554	2,565	2,560	> 300	*
Muestra 1	0,034	0,040	0,037	4,7	4,7
Muestra 2	0,104	0,098	0,101	16,3	16,3
Muestra 3	0,397	0,411	0,404	68,7	68,7
Muestra 4	2,195	2,173	2,184	> 300	*

* Debido a que la lectura de la concentración es > 300 pg/mL, se recomienda utilizar los datos obtenidos en 405 nm, como se muestra en los **Datos de muestra a 405 nm** en la tabla incluida a continuación.

Datos de muestra a 405 nm [lectura de unidad de absorbancia bruta contra agua destilada o desionizada]

Pocillo de microplaca	Unidad de absorbancia de 1ª lectura	Unidad de absorbancia de 2ª lectura	Unidad de absorbancia promedio	Calcitonina en pg/mL	Calcitonina en pg/mL – Resultado a informar
Calibrador A	0,005	0,005	0,005		0
Calibrador D	0,187	0,198	0,193		100
Calibrador E	0,602	0,597	0,599		300
Calibrador F	1,898	1,910	1,904		1000
Control 1	0,045	0,044	0,045	< 300	**
Control 2	0,814	0,816	,815	403	403
Muestra 1	0,016	0,020	0,018	< 300	**
Muestra 2	0,039	0,035	0,037	< 300	**
Muestra 3	0,128	0,134	0,131	< 300	**
Muestra 4	0,697	0,689	0,693	345	345

** Para las muestras con una lectura < 300 pg/mL, se recomienda utilizar los datos obtenidos en 450 nm, como se muestra en los **Datos de muestra a 450 nm** en la tabla incluida arriba. Esta práctica debe producir los resultados con óptima sensibilidad del análisis.

NOTA: Los datos presentados sólo tienen fines de ilustración y no deben utilizarse en lugar de los datos generados durante el análisis.

13. CONTROL DE CALIDAD

El suero de control o los grupos de sueros deben analizarse con cada ejecución de los calibradores y las muestras de pacientes. Los resultados generados a partir del análisis de las muestras de control deben evaluarse para su aceptación utilizando los métodos estadísticos adecuados. Es posible que, en análisis con uno o más valores de muestra de control de calidad que se encuentren fuera de los límites aceptables, los resultados de la muestra del paciente no sean válidos.

14. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

El kit ELISA para calcitonina no ha exhibido ningún "efecto gancho de alta dosis" en muestras que contenían 1.000.000 pg/mL de calcitonina (1-32) intacta pura. La muestra dio un resultado superior al estándar más elevado, es decir, 1.000 pg/mL. Sin embargo, las muestras con niveles de calcitonina mayores que el calibrador más alto deben diluirse y volver a analizarse para obtener los valores correctos.

A semejanza de lo que sucede con cualquier analito utilizado como adjunto de diagnóstico, los resultados de la calcitonina deben interpretarse cuidadosamente con las presentaciones clínicas generales y otras pruebas de diagnóstico complementarias.

Los suplementos que contienen niveles altos de biotina, como los que se comercializan para el cuidado del pelo, la piel y las uñas, pueden contener cantidades interferentes de biotina. Unos niveles más altos de biotina que la dosis diaria recomendada pueden causar interferencias con el ensayo. Por lo tanto, es importante comunicarse con los profesionales sanitarios y con los pacientes sobre la dosis de biotina al recoger las muestras para evitar resultados de pruebas incorrectos. Los resultados muestran que 2 ng/mL de D-Biotina es la máxima concentración en la que no se ha observado ninguna interferencia significativa.

Las muestras de pacientes habitualmente expuestos a animales o a productos de suero animal pueden contener anticuerpos heterófilos que produzcan resultados atípicos. Este ensayo se ha formulado para mitigar el riesgo de este tipo de interferencia. Sin embargo, pueden producirse posibles interacciones entre sueros poco comunes y los componentes de la prueba.

15. VALORES PREVISTOS

Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango de referencia. Los datos suministrados deben utilizarse sólo como *guía*. Los niveles de calcitonina se midieron en cincuenta y nueve (59) personas de sexo femenino aparentemente normales y en cincuenta y dos (52) personas de sexo masculino aparentemente normales con el ensayo inmunoanalítico (ELISA) de calcitonina. Los valores obtenidos en las mujeres normales oscilaban entre 0,1 y 10,9 pg/mL y los valores obtenidos en los varones normales oscilaban entre 0,2 y 27,7 pg/mL. Según las pruebas estadísticas sobre asimetría y curtosis, la población sigue la distribución gaussiana o normal. Las desviaciones estándar de la media geométrica de + 2 para las mujeres normales se calcularon entre 0,07 y 12,97 pg/mL, y entre 0,68 y 30,26 pg/mL para los varones normales. De manera consistente con las publicaciones^{2,9}, los niveles de calcitonina generalmente fueron inferiores en las mujeres normales que en los varones normales. Por lo tanto, el rango de referencia debe ser inferior a 13 y 30 pg/mL para mujeres y hombres, respectivamente.

Fuente : <https://www.ibl-international.com/en/calcitonin-elisa>