



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

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada de
Ciencia de la Salud de Laboratorio Clínico e Histopatológico**

**Título: Determinación de hormonas tiroideas y su relación con el
Hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso**

Autor:

**DEMERA MERO GEOVANNA ISABEL
ENDARA ARIAS KEVIN HUMBERTO**

Tutora:

Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay

Riobamba, Ecuador. 2022

DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotros, Demera Mero Geovanna Isabel y Endara Arias Kevin Humberto, con cédula de ciudadanía 0850326869 y 0605094077, autores del trabajo de investigación titulado: Determinación de hormonas tiroideas y su relación con el Hipotiroidismo subclínico en paciente con sobrepeso, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

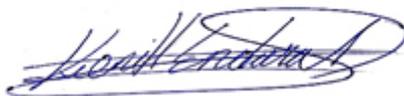
Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La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

En Riobamba, 08 de julio del 2022.



Srta. Geovanna Isabel Demera Mero

C.I. 0850326869



Sr Kevin Humberto Endara Arias

C.I. 0605094077

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL;

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutora y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Determinación de hormonas tiroideas y su relación con el Hipotiroidismo subclínico en paciente con sobrepeso** presentado por **Demera Mero Geovanna Isabel** y **Endara Arias Kevin Humberto**, con cédula de identidad número **0850326869** y **0605094077**, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 08 de julio del 2022.

Mgs. Mercedes Balladares

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

MsC. Elena Brito Sanaguano

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay

TUTORA



Firma

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Determinación de hormonas tiroideas y su relación con el Hipotiroidismo subclínico en paciente con sobrepeso** presentado por **Demera Mero Geovanna Isabel** y **Endara Arias Kevin Humberto**, con cédula de identidad número **0850326869** y **0605094077**, bajo la tutoría de **Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay**; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 08 de julio del 2022.

Mgs. Mercedes Balladares
PRESIDENTE TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. Mercedes Balladares
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO



Firma

MsC. Elena Brito Sanaguano
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO



Firma

CERTIFICADO ANTIPLAGIO



Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO

en movimiento



UNACH-RGF-01-04-02.20
VERSIÓN 02: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que **Demera Mero Geovanna Isabel - Kevin Humberto Endara Arias** con CC: **0850326869-0605094077**, estudiantes de la carrera **LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO, NO VIGENTE**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; han trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **"Determinación de hormonas tiroideas y su relación con el Hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso"**, cumple con el **2%** de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.
Riobamba, 30 de mayo de 2022

Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay
TUTORA

AGRADECIMIENTO

Agradecemos primeramente a Dios por permitirnos cumplir todas nuestras metas y por darnos la fuerza necesaria para continuar. A nuestros padres por su amor, entrega, trabajo, sacrificio, a su apoyo incondicional y por ser los principales promotores de nuestros sueños, por confiar y creer en nosotros, por sus consejos, valores y principios que nos han inculcado. A nuestros docentes de la Universidad Nacional de Chimborazo, por haber compartido sus conocimientos con amor y dedicación a lo largo de nuestra preparación profesional y de manera especial, a la Dra. Rosa Elisa Cruz tutora de nuestro proyecto de investigación quien nos ha ayudado a concluir con éxito y formarnos como todos unos profesionales.

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ANEXOS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN..... 12

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO..... 17

 Hipotiroidismo Subclínico 17

 Definición 17

 Epidemiología..... 18

 Manifestaciones clínicas..... 18

 Etiología 18

 Diagnóstico..... 18

 Tratamiento..... 20

 Cribado 21

 Sobrepeso 21

CAPÍTULO III. METODOLOGIA 22

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 26

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES 39

BIBLIOGRAFÍA 40

ANEXOS 48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con hipotiroidismo subclínico	26
Tabla 2. Factores predisponentes de Hipotiroidismo subclínico	27
Tabla 3. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo subclínico.....	29
Tabla 4. Pruebas de laboratorio auxiliares en el diagnóstico de HSC	31
Tabla 5. Técnicas de cuantificación de hormonas tiroideas	35
Tabla 6. Relación del grado de hipotiroidismo subclínico con la concentración de TSH	36

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Inserto CLIA para detectar Tirotropina (TSH).....	48
Anexo 2. Inserto CLIA para detectar Triyodotironina (FT4).....	50
Anexo 3. Inserto ELISA para detectar Tiroxina (TSH)	54

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo analizar las concentraciones de las hormonas tiroideas para establecer su relación con el hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso, a través de revisiones bibliográficas. El hipotiroidismo subclínico y el sobrepeso representan patologías con alta incidencia en la población mundial, en esta patología la mayoría de los pacientes son asintomático y su diagnóstico se realiza mediante análisis del perfil tiroideo formado por las hormonas tirotropina, triyodotironina y tiroxina siendo la tirotropina el marcador esencial para su diagnóstico. Esta investigación fue bibliográfica de tipo descriptivo por el desglose realizado sobre el tema, refiriendo tanto a su importancia y su significado clínico en relación con el tema propuesto, se obtuvieron datos publicados de fuentes principales como libros, artículos de revistas científicas, fue de carácter documental no experimental, con una secuencia temporal y cronológica de tipo transversal y retrospectivo realizado en el año 2022. La población quedó conformada por 57 revisiones bibliográficas de diferentes revistas digitales, de las cuales se tomaron 66 artículos como muestra de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, por último, el resultado de la investigación muestra que la incidencia de hipotiroidismo subclínico es elevada en mujeres mayores de 55 años con sobrepeso, por consecuencia el aumento de las concentraciones de tirotropina se asocia al índice de masa corporal mayor a 25 Kg/m^2 , el hipotiroidismo subclínico es un estado que favorece el sobrepeso para su determinación existen varios métodos de análisis en el laboratorio.

Palabras claves: Hipotiroidismo subclínico, sobrepeso, perfil tiroideo, índice de masa corporal.

ABSTRACT

The present work aims to analyze the concentrations of thyroid hormones to establish their relationship with subclinical hypothyroidism in overweight patients through bibliographic reviews. Subclinical hypothyroidism along with overweight represent pathologies of high incidence in the population worldwide, HSC in most patients is asymptomatic and its diagnosis is made by analysis of the thyroid profile TSH, T3 and T4 being thyrotropin the essential marker for its diagnosis. For the study, a descriptive type of research was carried out because a description is made on the subject referring by both its importance and its clinical significance that are related to the proposed topic, in addition published data are obtained from main sources such as books, journal articles and data from websites, it is also non-experimental documentary character, the research also presents a temporal and chronological sequence of cross-sectional and retrospective type carried out in the present year 2022. The study population for the development of the research was 54 bibliographic reviews of different digital journals. The sample includes 36 publications of which 13 are in Scielo, 7 in Pubmed, 4 in Elsevier, 4 in Medigraphic, 5 in Google Scholar and 3 in Redalyc. Finally, the results of the research presented infer that the incidence of adult women between the ages of 40 to 49 years old who are overweight, and consequently the increase in TSH concentrations is associated with BMI greater than 25 kg/m².

Key words: Subclinical hypothyroidism, overweight, thyroid profile, Body mass index.



Firmado electrónicamente por:
EDISON RAMIRO
DAMIAN ESCUDERO

Reviewed by:
MsC. Edison Damian Escudero
ENGLISH PROFESSOR
C.C.0601890593

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.

El hipotiroidismo subclínico es una condición muy frecuente, el incremento en la prevalencia en patologías tiroideas se da gracias al envejecimiento de la población y el mejoramiento que se ha dado en la supervivencia de las patologías tiroideas en general, actualmente es un problema importante de salud pública; generalmente pasa inadvertida en una consulta médica puesto que los pacientes que la padecen son asintomáticos, por ello su diagnóstico es bioquímico, es decir mediante exámenes de laboratorio de hormonas tiroideas^{1,2}.

Las hormonas tiroideas permiten el uso adecuado de energía, regulan la temperatura corporal, son esenciales para funcionamiento normal de órganos como el cerebro, corazón y músculos. Las hormonas tiroideas se valoran mediante pruebas sanguíneas, entre las cuales están: hormona estimulante de la tiroides (TSH), Tiroxina (T₄) ya sea libre o unida a proteínas, triyodotironina (T₃), anticuerpos contra la tiroides como la tiro peroxidasa y la tiroglobulina³.

La prueba principal para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico es la TSH, si está elevada, se debe repetir la prueba y añadir la determinación de la cantidad de T₄ libre. Las elevaciones de TSH a menudo son transitorias y persistentes, y se recomienda una visita de seguimiento de 1 a 3 meses después de la primera elevación de TSH para confirmar el diagnóstico¹.

El hipotiroidismo subclínico (HS) generalmente asintomático, se caracteriza por presentar niveles normales de hormonas T₃ y T₄ y un aumento en la TSH, además de síntomas leves como cansancio, alteraciones del peso, estreñimiento o sequedad de la piel^{4,5}, se considera hipotiroidismo subclínico siempre que la función tiroidea esté estable, el eje hipotálamo hipofisario tiroideo esté íntegro y no haya enfermedades relacionadas⁵. El sobrepeso es considerado uno de los signos característicos del hipotiroidismo subclínico, pudiéndose asociar a otros factores como el riesgo cardiovascular⁶.

El sobrepeso constituye tanto una enfermedad como factor de riesgo en diversas patologías cardiovasculares, respiratorias causando millones de muertes a nivel mundial,

se ha asociado a malos hábitos alimenticios y una vida sedentaria con poca actividad física, también puede ser causada por una alteración tiroidea, sin embargo, no se realizan oportunamente análisis de laboratorio para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico⁶.

Se conoce que existe una relación entre la enfermedad de la tiroides, el índice de masa corporal y el metabolismo. Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo y durante el reposo se denomina metabolismo basal (MB)⁷. Las diferencias en el MB están asociadas con cambios en el balance energético este se refleja en la diferencia entre la cantidad de calorías consumidas y la cantidad de calorías utilizadas por el organismo regulado por la función tiroidea⁸.

Las técnicas de laboratorio han experimentado un gran proceso en las últimas décadas, hasta el año de 1960 se utilizaban métodos de tipo colorimétrico, luego se desarrollaron técnicas de inmunoanálisis, como el radioinmunoanálisis (RIA), con el paso del tiempo este se fue modificando y así surgió la técnica inmunorradiométrica (IRMA), y el ensayo inmunoenzimático (ELISA) en donde se utilizan enzimas como elementos marcadores y también el inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) en el que se mide la emisión de ondas luminosa generadas en la reacción⁹.

Para cuantificar las hormonas tiroideas se utilizan técnicas como son el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o el inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA)⁹. Varios autores distinguen dos categorías de hipotiroidismo subclínico, el primero que presenta un ligero aumento de TSH (hasta 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$), y el segundo, más grave con una elevación por encima de 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Además, existe cierta probabilidad de que pacientes con hipotiroidismo subclínico desarrollen hipotiroidismo clínico, en especial mujeres que presenten niveles de TSH mayor a 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ^{5,8}.

Hay que tener en cuenta al momento del diagnóstico, que la TSH presenta un ritmo circadiano de manera que los valores por la noche son superiores a los diurnos. Por ello los trabajadores nocturnos y los pacientes con trastornos del sueño o trastornos depresivos pueden tener retrasado el pico nocturno de TSH⁵. Por lo tanto, las mediciones en serie deben obtenerse a la misma hora del día para representar la línea base de TSH sin sesgo¹⁰.

En el hipotiroidismo clínico las características físicas son conocidas ampliamente entre ellas la intolerancia al frío, piel seca y áspera, estreñimiento, somnolencia, apatía, cansancio motor, cambio en el tono de voz. Sin embargo, en el hipotiroidismo subclínico no son claras dichas características físicas por lo que puede pasar por desapercibida o enmascarada la patología⁵

El hipotiroidismo subclínico actualmente está siendo ignorado e infradiagnosticado, por ello se debe potenciar la frecuencia de realización de pruebas para determinar la concentración de TSH y T₄, esto con la finalidad de obtener un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para así evitar la progresión de los pacientes a un hipotiroidismo clínico o franco^{2,5}.

El cribado o tamizaje se refiere a la evaluación de las hormonas tiroideas en aquel paciente que no presenta síntomas, pero que presenta riesgo de enfermedad tiroidea para su diagnóstico temprano. La Asociación Americana de Endocrinología Clínica, La Sociedad Endocrina y La Asociación Americana de Tiroides se unieron con un panel de 13 expertos los cuales negaron necesario un cribado para las enfermedades tiroideas en la población en general, sin embargo, sí están justificadas realizarse en un grupo de alto riesgo¹.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es variable, aumenta con la edad y oscila entre un 4 y 10 % de la población general, mientras que en ancianos entre un 4 y 26 %, sin embargo, en los niños y adolescentes la prevalencia se encuentra entre el 1,7 % y el 2,4 %¹¹.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico presenta algunas diferencias importantes en términos de raza, consumo de yodo en la dieta, valores de corte de TSH y las distintas características entre los pacientes como: índice de masa corporal, edad y sexo^{13,14}. En la población de Estados Unidos la prevalencia de esta enfermedad fue de 4,3 % según la Encuesta de Salud Nacional y Examen de Nutrición (NHANES III), un valor de 9,5 % en el estudio de Colorado y hasta un 20 % dependiendo de la población de estudio^{12,13}.

La corte estadounidense de Framingham reporta que un 5,9 % de las mujeres y el 2,3 % de los hombres presentan hipotiroidismo subclínico, al igual que el estudio británico Whickham con valores de 9,3 % en mujeres y 1,2 % en hombres¹.

En el año 2015 en Costa Rica, en una investigación de tipo transversal y descriptiva, para conocer la prevalencia de enfermedades tiroideas subclínicas, se obtuvo como resultado un valor de 15,7 % de la población estudiada (297 personas de 30 y 87 años), y de ellos un 11,8 % pertenecían a hipotiroidismo subclínico, mientras que para hipertiroidismo subclínico tan solo un 3,9%¹.

En Ecuador, los datos recientes muestran que el hipotiroidismo ocurre en casi un 8 % en la población madura, teniendo en cuenta que Ecuador es uno de los países latinoamericanos que no cuenta con una ley establecida para prevenir el hipotiroidismo, ni con un programa de detección y seguimiento oportuno de los lactantes¹⁵.

Se estima que en el año 2025 el sobrepeso afectará al 18 % de varones y al 21 % de mujeres en el mundo, en Latinoamérica, la magnitud del sobrepeso tiene relación con el país de origen, el 40,9 y el 22,9 % de adolescentes mexicanos presentaron sobrepeso, en Brasil entre el 25,7 y el 28,8 % presentaron sobrepeso y en adolescentes de Argentina se encontró un 26,4 % de sobrepeso¹³. La prevalencia de la obesidad es más elevada en las personas de sexo femenino, y es progresiva a medida que avanza la edad⁶.

Como consecuencia del exceso de peso se elevan las concentraciones de TSH, mismo que es reversible al normalizar el peso, se estima que entre el 10 y el 23 % de niños obesos tienen hipotiroidismo subclínico, las posibles causas incluyen la resistencia a las hormonas tiroideas, mutaciones del receptor de TSH, disfunción neuroendocrina y modificación en la producción de TSH mediada por la leptina¹¹.

El pronóstico para los pacientes con hipotiroidismo subclínico no es favorable, ya que progresan a un hipotiroidismo clínico entre el 5-20 % al año y en 10 años el 63%. Esta progresión parece proporcional a los niveles de TSH, la edad avanzada y la presencia de anticuerpos elevando el riesgo anual en un 4,3%⁴.

El análisis del sobrepeso y la relación cercana con el hipotiroidismo subclínico tiene una gran relevancia gracias a los altos índices de sobrepeso a nivel mundial por ello con el estudio buscamos ayudar a los profesionales de salud en el diagnóstico oportuno del sobrepeso causado por alteraciones tiroideas no detectadas.

Por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo general analizar las concentraciones de las hormonas tiroideas para establecer su relación con el hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso, a través de revisiones bibliográficas. También las técnicas que ayudan a cuantificar las hormonas tiroideas en la población.

La investigación sobre determinación de hormona tiroideas y su relación con el hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso está estructurada de V capítulos que cursan desde la introducción, marco teórico, marco metodológico, resultados y discusión, conclusiones y referencias bibliográficas.

En el capítulo I se describe la introducción que nos brinda una entrada al tema, además del planteamiento del problema, la justificación y los objetivos de esta investigación

En el capítulo II se encuentra el marco teórico en el cual se detalla el hipotiroidismo subclínico, sus técnicas de diagnóstico, con su respectivo control de calidad y su relación con el sobrepeso.

En el capítulo III se presenta la investigación en un marco metodológico la redacción de la investigación de tipo documental – bibliográfica, con sus correspondientes criterios de inclusión y exclusión.

En el capítulo IV consta de los resultados detallados en tablas y discusión de la investigación con otros autores.

En el capítulo V se describen las conclusiones, las referencias bibliográficas y los anexos sobre determinación de hormonas tiroideas y relación con el hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

La glándula tiroides es un órgano grande en forma de mariposa, se encuentra localizado en la cara anterior del cuello, cumpliendo la función de síntesis y liberación de hormonas tiroideas, mismas que son encargadas de regular y mantener múltiples procesos metabólicos. La producción de hormonas tiroideas está regulada por dos vías: la primera es por retroalimentación negativa de acuerdo con los valores de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) que influyen sobre la producción y acción de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), así como en la TSH; la segunda es por acción de las desyodasas, afectadas por el ayuno, por cirugía, glucocorticoides, diabetes mellitus y diversos estados de estrés¹⁶.

El hipotiroidismo es el síndrome clínico y bioquímico que resulta de una disminución a nivel sérico y tisular de las hormonas tiroideas¹³. Cuando el hipotiroidismo se produce por una lesión de la glándula tiroidea, se conoce como hipotiroidismo primario y se distinguen dos formas: La primera como hipotiroidismo subclínico el cual cursa con una elevación de la TSH por encima de los valores normales y niveles séricos de T_3 y T_4 normales; La segunda es hipotiroidismo clínico o evidente que presenta elevación de TSH acompañada de disminución de hormona tiroidea⁵.

Hipotiroidismo Subclínico

Definición

Es un término bioquímico más que clínico, porque sus criterios diagnósticos son T_4 libre normal combinada con una elevación de la TSH, lo que significa que puede entenderse como una condición asintomática que ha sido identificada en varios estudios de laboratorio¹⁷. Según la magnitud del aumento de la TSH sérica, el hipotiroidismo subclínico puede ser leve (las concentraciones séricas de TSH de 4,5–9 μ U) o grave (TSH y 10 mU/L). Al menos el 75 % de los pacientes con enfermedad subclínica tienen disfunción tiroidea leve (TSH y 10 mU/L)¹³.

Epidemiología

Puede cambiar y aumentar con la edad, oscilando entre un 4 % y 10% de la población general, entre 4 % y 26 % en ancianos, en niños y adolescentes la incidencia es diferente del 1,7 % al 2,4 %¹². La prevalencia de concentraciones séricas elevadas de TSH fue mayor en la población caucásica que en la población negra, lo que confirma una influencia genética en la secreción de TSH¹³.

Manifestaciones clínicas

El HSC, puede presentar o no sintomatología. Por lo general, en la mayor parte de pacientes se encuentran niveles de TSH menores a 10mU/L por lo que serán asintomáticos, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes son totalmente asintomáticos. Sin embargo, cuando manifiestan síntomas, estos son inespecíficos, por lo que se complica llegar a un diagnóstico con claridad y oportuno. Los pacientes pueden presentar varios síntomas como fatiga, estreñimiento, aumento de peso, piel seca, intolerancia al frío, ronquidos, disminución de las capacidades cognitivas, debilidad muscular, depresión, entre, otros^{1,13}.

Etiología

Las causas más comunes del hipotiroidismo subclínico son la tiroiditis crónica autoinmune y el hipotiroidismo postquirúrgico, mientras que otras causas menos frecuentes se deben al exceso de yodo, la radioterapia, sustancias tóxicas, agentes industriales o ambientales, enfermedades infiltrativas, mutación del gen de receptor de TSH y el uso de algunos fármacos como litio, amiodarona, interferón (inhibidores de tirosina quinasa)^{5,17}.

Diagnóstico

El hipotiroidismo subclínico a menudo se diagnostica de manera incidental en pruebas de laboratorio cuando la TSH está elevada y la T4 libre es normal, T4 total, T3 total y T3 libre también fueron normales. La prueba principal para el hipotiroidismo subclínico es la TSH, si está elevada, se debe repetir la prueba para detectar y determinar la cantidad de T4 libre. Las elevaciones de TSH a menudo son transitorias y persistentes, y se

recomienda una visita de seguimiento de 1 a 3 meses después de la primera elevación de TSH para confirmar el diagnóstico⁸.

El diagnóstico correcto se basa en la demostración con respecto a la elevación de TSH en al menos dos ocasiones separadas en el tiempo, se debe tener en cuenta que la TSH presenta un ritmo circadiano que muestra los valores diurnos distintos a los de la noche (superiores)⁵.

En la determinación de hormonas tiroideas los valores normales para TSH son: 0,4 – 5,9 mU/L, para T₄ libre: 0,8 - 1,8 ng/dL (10-36 pmol/L), en el caso de T₄ total: 6-11,2 µg/dL (60-145nmol/L), finalmente el valor para T₃ es de: 75-195 ng/dL (1,1-3nmol/L)⁵. Se considera un hipotiroidismo subclínico leve cuando se encuentran valores de TSH de 4,5-5 a 9,9mU/L (aproximadamente un 75 % de los pacientes) y severo cuando son >10 mU/L¹⁷.

Las pruebas de TSH, necesitan un alto nivel de precisión y sensibilidad funcional de 0,01 a 0,02 µIU/mL las cuales se denominan pruebas de “tercera generación”. Son útiles como ayuda en la valoración del estado de la tiroides y en el diagnóstico de enfermedades tiroideas¹⁸. Existen varias técnicas de determinación de hormonas en el laboratorio entre las más usadas se encuentra CLIA Y ELISA^{18,19}.

Inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) Tirotropina TSH

Es utilizado para la determinación cuantitativa de TSH en suero humano. Este ensayo es conocido como tipo sándwich, por lo que cuenta con dos anticuerpos para determinar el nivel de TSH. En el primer paso se añaden a una cubeta de reacción, el suero del paciente, micropartículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpos anti-TSH monoclonal, conjugado de anticuerpos anti-TSH monoclonales y fosfatasa alcalina. Luego de la incubación, la TSH presente en la muestra se fija a las micropartículas recubiertas con el anticuerpo anti-TSH, al conjugado marcado de anticuerpos anti-TSH y fosfatasa alcalina forma un complejo de sándwich. La micropartícula se captura magnéticamente. Las sustancias no fijadas se eliminan mediante el lavado¹⁸. En el **Anexo 1** se muestra el procedimiento, la sensibilidad analítica y el control de calidad.

Inmunoensayo de quimioluminiscencia competitiva (CLIA) Triyodotironina Libre FT4

La tiroxina, circula en la sangre casi en su totalidad ligada a las proteínas del portador globulina fijadora de tiroxina (TBG). Sin embargo, sólo la tiroxina libre (no unida) es responsable de la acción biológica. Además, las concentraciones de las proteínas transportadoras se alteran en muchos cuadros clínicos y fisiológicos, tales como el embarazo. Por lo tanto, las mediciones de las concentraciones de tiroxina libre se correlacionan mejor con el estado clínico de los niveles de tiroxina total¹⁹. En el **Anexo 2** se encuentra el procedimiento, la sensibilidad analítica y el control de calidad.

Inmunoensayo enzimático ELISA Tirotropina TSH

ELISA es un inmunoensayo enzimático para la determinación cuantitativa del TSH en suero o plasma heparina. En este ensayo pueden usarse suero o plasma heparina. Para la comparación rigurosa con los valores normales establecidos, se debe obtener una muestra de suero por la mañana en ayunas. No usar muestras hemolíticas, ictéricas o lipémicas. No se deben usar muestras que contengan acida sódica²⁰. En el **Anexo 3** se evidencia el procedimiento, la sensibilidad analítica y el control de calidad.

Tratamiento

En pacientes jóvenes y de mediana edad, especialmente si tienen una aparición reciente de síntomas, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos, dislipidemia, riesgo cardiovascular, embarazo o deseo de embarazo con concentraciones séricas de TSH entre 5 a 9 mU/L tratar con levotiroxina con una concentración sérica de TSH objetivo de 0,5 a 2,5 mU/L en pacientes jóvenes y valores posiblemente más altos (4 a 6 mU/ L) en pacientes de edad avanzada¹³.

Pacientes con concentración sérica de TSH de 10 mU/L tratar con levotiroxina con una concentración de TSH sérica objetivo de 0,5–2,5 mU/L en jóvenes y pacientes de mediana edad y posiblemente valores más altos (4-6 mU/L) en pacientes de edad avanzada¹³.

Cribado

Una excelente prueba de cribado para HS en pacientes asintomáticos ambulatorios es la TSH, algunas sociedades opinan que está justificado en pacientes mayores de 60 años, especialmente en mujeres. Los pacientes que han sido tratados con cirugía o yodo radiactivo por presentar un hipertiroidismo deben ser vigilados por el posible desarrollo de una hipofunción tiroidea⁵.

Otras circunstancias en las que se justifica la valoración de la función tiroidea son hiperlipemia, diabetes, enfermedades autoinmunes, mujeres sanas en el postparto, mujeres que han tenido tiroiditis postparto, pacientes con depresión, demencia, insuficiencia cardíaca, síndrome de Down, síndrome de Turner, pacientes en tratamiento con amiodarona, litio, interferón o inhibidores de tirosina quinasa y pacientes sometidos a radiación cervical externa⁵.

Sobrepeso

El sobrepeso es considerado uno de los signos característicos del hipotiroidismo, pudiéndose asociar a otros factores como el riesgo cardiovascular⁶. El sobrepeso es uno de los problemas de salud pública más recurrentes, pero también el más descuidado de la actualidad. Contradictoriamente, coexistiendo con la desnutrición, se describe como un exceso en el tejido adiposo que origina un aumento de peso corporal con respecto al porcentaje de masa corporal según sexo, talla y edad. Normalmente el cuerpo humano contiene una cantidad de tejido graso que puede variar entre el 15 o 18 % en el hombre y entre un 20 o 25 % del peso corporal en la mujer²².

La prevalencia de un exceso de peso no es igual según grupos de edad y género. De forma específica, la prevalencia de sobrepeso se incrementa a partir de los 20 años, afectando a uno de cada tres adultos jóvenes, dos de cada cinco adultos, y uno de cada cinco adultos mayores⁸.

CAPÍTULO III. METODOLOGIA

El estudio fue de carácter descriptivo ya que el presente trabajo fue revisión bibliográfica sobre la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en personas con sobrepeso a nivel mundial gracias a la recopilación documental de fuentes principales como libros, artículos de revista y datos de sitios web.

Con diseño documental por la selección, compendio de información relevante de diferentes bibliografías sobre hipotiroidismo subclínico en personas con sobrepeso ayudando a ampliar, relacionar y organizar los datos

De cohorte transversal porque se realizó en un solo bloque de resultados en un periodo determinado y retrospectivo ya que se buscó información científica en varias fuentes bibliográficas actualizadas y de carácter relevante, en la base de datos científicas de hasta diez años atrás de ser publicada.

La cronología de esta investigación fue de tipo retrospectivo por razón que el estudio inició posterior a los hechos y datos de varios estudios que se encuentran plasmados en artículos científicos de revistas o sitios de publicación reconocidos que se relacionan con el tema de investigación.

La población de estudio para el desarrollo de la investigación fue de 57 revisiones bibliográficas de diferentes revistas digitales científicas en donde se abarco la indagación en cuanto a determinación de hormonas tiroideas, hipotiroidismo subclínico y obesidad. publicadas en el lapso de 10 años atrás. Para ello se buscó en Google Académico, Scientific Electronic Library Online (Scielo, Scopus, Pubmed, MedLine, Elsevier, Lilacs, Latindex) que proporciona información veraz acerca del tema.

La técnica usada es la observación en el instrumento se utilizó la recolección y tratamiento de la información científica relevante se tomará como referencia las revisiones bibliográficas y libros que aporte a la investigación, publicada en períodos establecidos anteriormente.

Para la selección de la muestra se siguió un muestreo por conveniencia tomando principalmente la bibliografía relevante para la investigación de la cual se escogieron 39 artículos científicos publicados en revistas de relevancia científica, de las cuales se ubican 14 en Scielo, 7 en Pubmed, 5 en Elsevier, 4 en Medigraphic, 6 en Google Académico y 3 en Redalyc.

En lo concerniente a criterios de inclusión se tomó en cuenta reportes científicos publicados en los últimos 10 años, para garantizar la actualidad de la información utilizada, además, se tomó en cuenta el idioma en español, inglés y portugués, debido a que la mayoría de los documentos científicos en el área de salud se publican en estos idiomas.

En cuanto a criterios de exclusión se descartó documentos, páginas de internet de poca relevancia, como también artículos que requerían ser pagados antes de mostrar toda la información y solo mostraban el resumen. Se excluyó artículos científicos referentes a hipotiroidismo clínico, hipertiroidismo ya que no tenían relevancia con información en cuanto a hipotiroidismo subclínico. Además, se descartaron las revistas científicas, libros, manuales, folletos, ensayos entre otras fuentes de información que no correspondían al año establecido del 2012-2022.

Para ejecutar el estudio se realizó una búsqueda meticulosa en la cual, al digitalizar en los motores de búsqueda, hipotiroidismo subclínico se obtuvo 15,000 páginas en un período de 0,39 segundos, mismos que fueron sintetizados en el rango de tiempo desde 2012-2022. Para simplificar la información en los buscadores se digitó hipotiroidismo subclínico y sobrepeso se mostró alrededor de 5.250 resultados en 0,56 segundos y con la intención de obtener información libre se aplicó el criterio de selección en la búsqueda avanzada y se consiguió 2.030 resultados para la investigación.

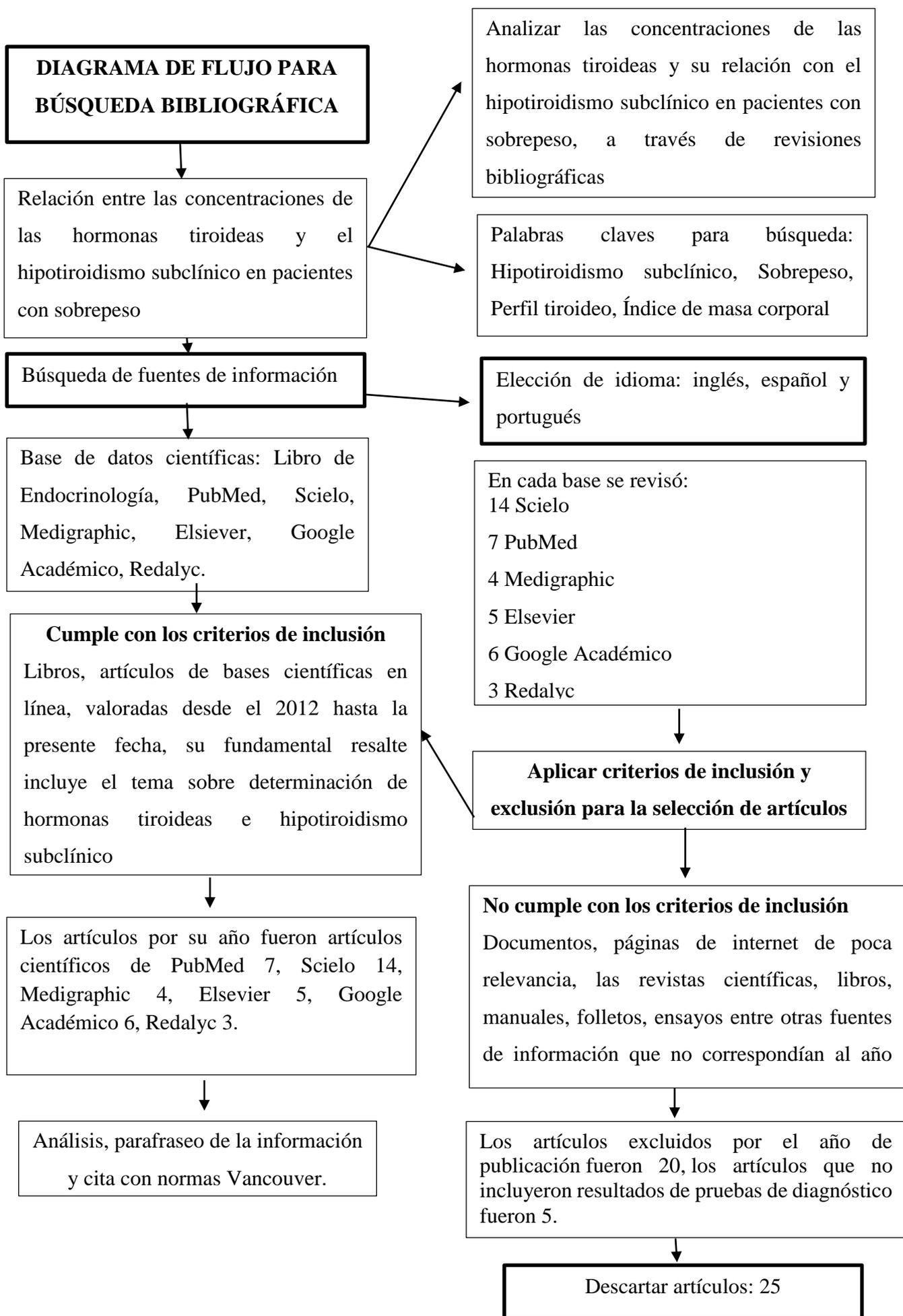
Sin embargo, la información obtenida fue muy amplia con enfoque no conveniente para la investigación, por tal razón se buscó como concentraciones de hormonas tiroideas en Hipotiroidismo subclínico y sobrepeso se obtuvo 210 resultados, de esta búsqueda se tomó artículos de alta relevancia conformando una población de 57 referencias

bibliográficas publicadas en revistas indexadas, en bases regionales y de impacto mundial los que abordan la temática.

Se seleccionaron artículos con el contenido de palabras claves: hipotiroidismo subclínico, sobrepeso, hormonas tiroideas, exceso de peso corporal, obesidad, índice de masa corporal, evaluación tiroidea, glándula tiroides, hormona estimulante de la tiroides, disfunción tiroidea subclínica, hipotiroidismo, tiroides.

El análisis de todo el compendio de información recolectado con diferentes datos cualitativos y cuantitativos se examinó uno por uno enfocándose en los resultados de los estudios obtenidos, estos medios para contribuir e interpretar su determinado valor en cuanto a determinación de hormonas tiroideas y su relación con hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso, obteniendo como resultado 57 documentos para trabajar en la investigación.

De los 57 artículos revisados en el desarrollo se examinaron 39 fuentes científicas en distintos idiomas (inglés, español y portugués). La investigación es de carácter bibliográfico se apoyará en páginas oficiales de investigación respeta los principios bioéticos y por ello no requiere de aprobación del comité de bioética.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de la investigación bibliográfica realizada.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con hipotiroidismo subclínico

Autor	País	N° Pacientes	Edad (rango)	Género (%)		HSC (%)
				F	M	
Quirantes <i>et al.</i> ⁶	Cuba	45	18-59	100	0	11
Palma <i>et al.</i> ²⁵	Ecuador	24	25-40	54	46	32
Sánchez <i>et al.</i> ²⁶	Chile	210	2-18	59	41	10
Mariscal <i>et al.</i> ²⁸	España	3957	35-85	63	37	9
Guevara <i>et al.</i> ²⁹	Costa Rica	36	30-87	75	25	12
López <i>et al.</i> ³⁰	España	322	14-91	79	21	100
Pescador <i>et al.</i> ³¹	Paraguay	128	40-80	61	39	21
Monárrez <i>et al.</i> ³²	México	108	25-64	70	30	65
Espitia ³³	Colombia	469	49-63	100	0	28
Badillo <i>et al.</i> ³⁴	Chile	338	25-64	100	0	9
Lizarzaburu <i>et al.</i> ³⁷	Perú	69	20-44	78	22	15
Bermúdez <i>et al.</i> ³⁸	Venezuela	425	25-57	49	51	10
Modarelli <i>et al.</i> ³⁹	Argentina	879	12-60	80	20	41
San Martín <i>et al.</i> ⁴⁰	Chile	81	18-90	38	62	14
Aguirre <i>et al.</i> ⁴¹	Argentina	182	20-70	58	42	43
Castro <i>et al.</i> ⁴²	Brasil	3365	2-90	69	31	19
Lugo <i>et al.</i> ⁴³	México	398	26-37	100	0	5
Valle <i>et al.</i> ⁴⁴	Cuba	214	25-37	100	0	13
Centeno <i>et al.</i> ⁴⁵	Argentina	205	29-85	72	28	8
Osorio <i>et al.</i> ⁴⁶	Colombia	206	35-89	80	20	4
Total Promedio	20	11661	2-91	74	26	25

F: femenino, **M:** masculino, **HSC:** hipotiroidismo subclínico

En la tabla 1, se observa que en 20 países de América y Europa se realizaron investigaciones sobre hipotiroidismo subclínico y hormonas tiroideas. Los países que

mayor cantidad de artículos publican son Chile ^{26,34,40}, en Argentina ^{39,41,45} y España ^{28,30}. La patología afecta a individuos entre rangos de edad de 2 a 91 años, según el estudio de Sánchez *et al.* ²⁶ realizado a niños desde los 2 años y la investigación de López *et al.* ³⁰ que abarcaba individuos hasta los 91 años.

Los artículos con mayor número de pacientes a diferencia de los demás estudios realizados fueron publicaciones de España realizado por Mariscal *et al.* ²⁸, en donde intervinieron 3 957 paciente, el 63 % pertenecieron al género femenino y el 37 % al género masculino, seguida de la investigación realizada en Brasil por Castro *et al.* ⁴² que se conformó con un total de 3 365 individuos, donde 69 % fueron mujeres y el 32 % hombres; mientras que el artículo con menos participantes fue la de Palma *et al.* ²⁵, perteneciente al país de Ecuador con 24 personas de ambos sexos.

En los artículos revisados la mayoría de los pacientes que poseen hipotiroidismo subclínico, son del género femenino (74 %), esto debido a que las enfermedades autoinmunes son más comunes en las mujeres, algunos autores sugieren que se debe a los constantes cambios hormonales ^{9,15,44} hay indicios de que el estrógeno afecta el sistema inmunológico, especialmente los linfocitos B productores de anticuerpos ^{12,15}. De un total de 11 661 pacientes estudiados, se obtuvo un promedio de 25 % personas que poseen hipotiroidismo subclínico y el 75 % corresponde a pacientes sanos que fueron empleados como control para los diferentes estudios.

El hipotiroidismo subclínico está distribuido en individuos de todo el mundo, se destaca en personas mayores de 55 años, los valores de TSH aumentan ligeramente con la edad, debido a que esto se considera parte de la fisiología del envejecimiento ^{10,14,33}, tal como se muestra en el artículo de Mariscal *et al.* ²⁸, en donde se evidencia el predominio de esta enfermedad en las mujeres de 55 a 64 años con un 16,9 %. En el estudio de Bermúdez *et al.* ³⁸ la distribución de individuos con dicha enfermedad según grupos etarios, se encuentran con edades superiores a 60 años equivalente al 26,1 %, así mismo el estudio de Pescador ³¹ indica un 52 % de prevalencia en individuos mayores a 60 años.

Tabla 2. Factores predisponentes de Hipotiroidismo subclínico

LI: límite inferior, **S:** límite superior, **IMC:** Índice de masa corporal, **AF:** actividad física, **T:** Tabaquismo, **RC:** riesgo cardiovascular

Autores	IMC	Factores (%)		
		AF	T	RC
Quirantes <i>et al.</i> ⁶	34,6	-	-	-
Sánchez <i>et al.</i> ²⁶	25,1	-	-	-
Guevara <i>et al.</i> ²⁹	27,2	-	-	66,7
López <i>et al.</i> ³⁰	26,7	-	33,2	48,61
Espitia <i>et al.</i> ³³	30,0	41,7	-	-
Lizarzaburu <i>et al.</i> ³⁷	25,0	-	-	-
Bermúdez <i>et al.</i> ³⁸	29,5	-	-	-
San Martín <i>et al.</i> ⁴⁰	27,5	-	-	54,6
Lugo <i>et al.</i> ⁴³	32,9	-	-	-
Valle <i>et al.</i> ⁴⁴	26,1	-	-	-
Osorio <i>et al.</i> ⁴⁶	25,1	-	-	-
Barovero <i>et al.</i> ⁴⁹	26,0	-	-	-
Urdaneta <i>et al.</i> ⁵¹	-	-	-	-
García <i>et al.</i> ⁵⁴	-	-	-	-
Total Promedio	26,3	41,7	33,2	16,9

Elaborado por: Geovanna Demera y Kevin Endara

En la tabla 2 se observan los factores predisponentes de HSC en la que se destaca el IMC de 26,3 Kg/m² considerando como sobrepeso siendo un factor del HSC. La teoría de la

adaptación dicta que las hormonas tiroideas se elevan para generar un aumento el gasto energético y disminuir el sobrepeso. Se plantea que este proceso podría medirse por la hormona leptina, se ha observado que las personas con sobrepeso tienen altos niveles de esta hormona, dicha hormona estimularía directamente la secreción de TSH ²⁶

La teoría inflamatoria plantea que las citoquinas proinflamatorias generadas en los adipocitos tienen capacidad de reducir la producción de hormonas tiroideas. Se ha demostrado que las citoquinas impiden la absorción de yodo en la tiroides ^{26,27}, provocando una regulación hormonal proporcionado por la hormona TSH teniendo una notoria diferencia e importancia al momento de clasificar y diagnosticar pacientes con HSC.

La relación entre el sobrepeso y el HSC se infiere como un potencial riesgos cardiovasculares y la morbilidad que este implica. El IMC $> 26,3 \text{ Kg/m}^2$ fue interpretado como categoría de sobrepeso ³², López *et al.* ³⁰ menciona que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular identificados fueron diabetes mellitus 24 %, hipertensión arterial en 23 %, alteraciones lipídicas 28 %, obesidad 17 % y fibrilación auricular en el 4,9 %.

Bermúdez *et al.* ³⁸ pudo observar en su estudio realizado en Maracaibo que los sujetos con antecedente personal de insuficiencia cardiaca exhibían un mayor riesgo de presentar HSC. Monárrez *et al.* ³² comparte los resultados la población europea presenta prevalencia elevada de HSC en mujeres con IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$.

Tanto la actividad física y el tabaquismo no fueron de utilidad como factores predisponentes en el hipotiroidismo no obstante puede influir en el porcentaje de IMC, así como factor de riesgo cardiovascular. Por lo tanto, el estudio es congruente en comparación al predominio de pacientes con HSC que presentan un porcentaje de IMC $> 25 \text{ Kg/m}^2$ con respecto a otros trabajos realizados en pacientes con HSC tanto a nivel latinoamericano como publicaciones estadounidenses y europeas.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo subclínico

Autores	Manifestaciones clínicas						
	No	fatiga	Depresión	Debilidad muscular	Aumento de peso	Intolerancia al frío	Estreñimiento
Álvarez <i>et al.</i> ¹	1	1	1	1	1	1	1
Bohórquez <i>et al.</i> ²	1	0	1	0	1	1	0
Berrocal ⁴	1	1	1	1	1	1	1
Won <i>et al.</i> ¹²	1	1	0	1	1	1	1
Mariscal <i>et al.</i> ²⁸	1	1	0	0	1	1	0
Pescador ³¹	1	1	0	1	1	1	1
Espitia ³³	1	0	0	0	0	0	0
Chueca <i>et al.</i> ³⁵	1	1	0	0	1	0	1
Bermúdez <i>et al.</i> ³⁸	1	0	0	0	0	0	0
Centeno <i>et al.</i> ⁴⁵	1	0	0	0	0	0	0
Liberman ⁵⁰	1	1	1	0	0	0	0
Urdaneta <i>et al.</i> ⁵¹	1	0	0	0	0	0	0
Deng <i>et al.</i> ⁵²	1	0	0	0	0	0	0
Brenta <i>et al.</i> ⁵³	1	0	0	1	1	1	0
Total (n)	14	7	4	5	8	7	5
Total (%)	28	14	8	10	16	14	10

Elaborado por: Geovanna Demera y Kevin Endara

El 28 % de autores informan que las personas con hipotiroidismo subclínico son asintomáticas debido a que estos se ven afectados por la gravedad y la duración de la enfermedad, además la calidad de vida, la ansiedad, la función cognitiva y la memoria pueden verse alteradas en pacientes con hipotiroidismo subclínico, la información se detalla en la tabla 3, sin embargo, tales pacientes suelen presentar sintomatología leve, como aumento de peso con un 16 %, 14 % para intolerancia al frío y fatiga.

Mariscal *et al.*²⁸ indica que del 25 al 50 % de los pacientes presentan síntomas que se pueden atribuir al envejecimiento, a la depresión, a la menopausia, y al HSC entre otros trastornos, Cooper *et al.*¹³ manifiesta que dichos síntomas son inespecíficos, según el estudio de Gonzales *et al.*⁴⁸ del 11,1 % de individuo que presentan depresión, el 2,8 % muestran hipotiroidismo subclínico, al compararlo con otros autores no se encontró una asociación entre estas, de igual manera Mariscal *et al.*²⁸ dice que no está clara la relación y que puede disminuir el umbral para la aparición de depresión, asimismo como dificultar la respuesta a los tratamientos antidepressivos.

Álvarez *et al.*¹ dice que los adultos mayores tienden a exponer menos síntomas que los adultos jóvenes y que esta población etaria frecuentemente presenta deterioro cognitivo, sin embargo, Gonzales *et al.*⁴⁸ en su investigación obtuvo 11 individuos con HSC y de estos el 27,3 % deterioro cognitivo, al discutir esto datos llegó a la conclusión de que no existe frecuencia elevada y por lo tanto no se asocian dichas enfermedades.

Autores como Budiman *et al.*¹⁰, Cooper *et al.*¹³ y Bernadette¹⁴ están de acuerdo en que las personas con sobrepeso presentan concentraciones de TSH en suero más alto en comparación con personas con IMC menor a 25 Kg/m², sugiriendo un falso HSC, el leve incremento de TSH es decir en el límite superior del rango normal se asocia a T₃ libre, causado por una mayor actividad de la desyodasa como mecanismo compensatorio de la acumulación de grasa con el fin de aumentar el gasto energético, sin embargo, este patrón alterado de hormonas tiroideas es reversible con la pérdida de peso.

Tabla 4. Pruebas de laboratorio auxiliares en el diagnóstico de HSC

Autores	Hormonas de la tiroides	Anticuerpos
---------	-------------------------	-------------

	TSH	T4	T4L	T3	T3L	Anti-TPO	Anti-TG
Alvares <i>et al.</i> ¹	1	1	1	1	1	1	1
American Thyroid Association ³	1	1	1	1	0	1	1
Donnay ⁵	1	0	1	0	1	0	0
Quirantes <i>et al.</i> ⁶	1	1	0	0	1	0	0
Rocca ¹⁷	1	0	1	0	0	0	0
Sánchez <i>et al.</i> ²⁶	1	0	1	0	0	0	0
Mariscal <i>et al.</i> ²⁸	1	0	1	0	0	1	0
Guevara <i>et al.</i> ²⁹	1	1	1	1	0	0	0
Pescador ³¹	1	0	1	1	0	0	0
Espitia ³³	1	0	1	0	0	1	1
Badillo <i>et al.</i> ³⁴	1	0	1	0	0	0	0
Chueca <i>et al.</i> ³⁵	1	0	1	0	1	1	0
Lizarzaburu <i>et al.</i> ³⁷	1	0	1	0	0	0	0
Bermúdez <i>et al.</i> ³⁸	1	0	1	0	1	1	1
Modarelli <i>et al.</i> ³⁹	1	1	0	1	0	0	0
San Martín <i>et al.</i> ⁴⁰	1	1	1	0	0	0	0
Aguirre <i>et al.</i> ⁴¹	1	0	1	0	0	0	0
Castro <i>et al.</i> ⁴²	1	0	1	0	0	1	1
Centeno <i>et al.</i> ⁴⁵	1	0	1	0	0	0	0
Pombar <i>et al.</i> ⁴⁷	1	0	1	0	0	1	1
Barovero <i>et al.</i> ⁴⁹	1	0	1	0	0	1	0
Urdaneta <i>et al.</i> ⁵¹	1	0	1	0	1	0	0
Urciuoli <i>et al.</i> ⁵⁶	1	0	1	0	0	1	0
Total (n)	23	6	21	5	6	10	6
Total (%)	29,8	7,8	27,3	6,5	7,8	13	7,8

Anti-TPO: anti-Peroxidasa tiroidea, **Anti-TG:** anti-Tiroglobulina

Elaborado por: Geovanna Demera y Kevin Endara

En la tabla 4, se evidencian las pruebas de laboratorio que los autores han utilizado para determinar hipotiroidismo subclínico. El 29,8 % de ellos destacan a la TSH, seguido de T4 libre con un 27,3 %, una prevalencia de 13 % en anticuerpos como anti-peroxidasa

tiroidea, un 7,8 % para anti-tiroglobulina, T₃ libre y T₄ total, mientras que para T₃ total un 6,5 %.

Los criterios diagnósticos para determinar hipotiroidismo subclínico son una concentración de TSH elevada, asociada a hormonas tiroideas normales. Donnay⁵ indica que la elevación de dicha hormona se debe demostrar en al menos dos ocasiones separadas en el tiempo, así mismo Rocca *et al.*¹⁷ recomiendan reevaluar TSH entre 2 a 12 semanas con el fin de confirmar un HSC persistente, y si se confirma, plantear el tratamiento.

La T₄ circula en la sangre de dos formas, unida a proteínas (T₄t) y la fracción libre (fT₄). Rocca *et al.*¹⁷ muestra que no se considera la T₄ total porque es muy susceptible de grandes variaciones debido a estrógenos u otros cambios hormonales; la T₃ y T₄ libre vienen reemplazando las totales, la fracción de T₄ libre es la más importante al momento de determinar el funcionamiento de la tiroides³⁶.

Cuando la T₄ libre se reduce ligeramente por procesos fisiológicos o deficiencia de yodo la gran sensibilidad de los servomecanismos que se encargan de regular el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo determina el incremento de la secreción de TSH. Gracias a esto se pone en marcha una respuesta para compensar los niveles en la tiroides incrementando la secreción de T₄, aun cuando la disminución de sus niveles no ha afectado a otros tejidos ni existen manifestaciones clínicas⁴. Las pruebas de T₃ son más útiles para determinar hipertiroidismo, mientras la medición de los niveles de anticuerpos ayuda a diagnosticar la causa de los problemas de la tiroides³.

Los anticuerpos antitiroideos son considerados como un factor de riesgo en enfermedad tiroidea³³ Álvarez *et al.*¹ nos habla sobre el estudio de seguimiento en patologías de la tiroides Whickham, en el que se evidenció un aumento en la frecuencia en que aparece el HSC en aquellas personas con una TSH por encima de 2,5mU/L, dicha incidencia se incrementaba más cuando los pacientes presentaban anticuerpos antitiroideos positivos. El posible riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico en individuos con HSC y anticuerpos positivos fue del 4,3% por año¹.

Bermúdez *et al.*³⁸ al estudiar el comportamiento de los anticuerpos en individuos HSC y eutiroideos se diferenció que aquellos individuos que presentaban los anticuerpos negativos Anti-TPO y Anti-TGB el 91,3 % de estos fueron eutiroideos mientras que un 8,7 % fueron HSC en cuanto al total de pacientes que únicamente presentaron Anti-TGB, el 75,0 % de los individuos fueron Eutiroideos y el 25,0 % individuos con HSC. Los sujetos que presentaron ambos anticuerpos positivos están representados en un 71,4% por individuos con HSC y un 28,6% por Eutiroideos.

García *et al.*⁵⁴ describe 2 tipos de HSC ligados a los anticuerpos anti TPO y anti TG para la diferenciación entre Hipotiroidismo subclínico e Hipotiroidismo subclínico auto inmune; en el primero Hipotiroidismo subclínico TSH elevada la T3, T4 y T4 se encuentra en rango normal, sin presentar anticuerpos anti TPO y anti TG. El segundo Hipotiroidismo subclínico autoinmune TSH elevada; T3, T4 y T4 en rango normal, con títulos elevados de anticuerpos anti TPO y anti TG.

Por consiguiente, tanto el valor de TSH nos ayuda a determinar el grado de HSC basándonos en los niveles séricos que presenta el paciente de la hormona, como la presencia de anticuerpos anti TPO y anti TG indica el origen de la patología, en presencia de anticuerpos se puede decir que es un HSC auto inmune lo cual podría desencadenar muy probablemente sin tratamiento en hipotiroidismo clínico.

Tabla 5. Técnicas de cuantificación de hormonas tiroideas

Autor	Técnicas de cuantificación			
	FIA	ELISA	CLIA	ECLIA
Días <i>et al.</i> ⁹	0	0	1	0
Rocca ¹⁷	0	0	1	0
Sánchez <i>et al.</i> ²⁶	0	0	1	0
Mariscal <i>et al.</i> ²⁸	0	0	1	0
Guevara <i>et al.</i> ²⁹	0	1	0	0
Espitia ³³	0	0	1	0
Chueca <i>et al.</i> ³⁵	0	1	0	0
Forero <i>et al.</i> ³⁶	0	0	1	0
Bermúdez <i>et al.</i> ³⁸	0	1	0	0
Modarelli <i>et al.</i> ³⁹	0	0	1	0
San Martín <i>et al.</i> ⁴⁰	0	0	1	0
Aguirre <i>et al.</i> ⁴¹	0	0	1	0
Castro <i>et al.</i> ⁴²	0	0	1	0
Osorio <i>et al.</i> ⁴⁶	0	1	0	0
Pombar <i>et al.</i> ⁴⁷	0	0	0	1
Gonzales <i>et al.</i> ⁴⁸	0	1	0	0
Barovero <i>et al.</i> ⁴⁹	0	0	1	0
Urdaneta <i>et al.</i> ⁵¹	0	0	1	0
Brenta <i>et al.</i> ⁵³	0	0	1	0
García <i>et al.</i> ⁵⁴	0	0	1	0
Tene <i>et al.</i> ⁵⁵	0	0	1	0
Urciuoli <i>et al.</i> ⁵⁶	0	0	1	0
Gonzáles <i>et al.</i> ⁵⁷	0	0	1	0
Total (n)	1	5	17	1
Total (%)	4,2	20,8	70,8	4,2

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; **FIA:** inmunoensayo de fluorescencia **CLIA:** inmunoensayo de quimioluminiscencia; **ECLIA:** inmunoensayo de electroquimioluminiscencia

Elaborado por: Geovanna Demera y Kevin Endara

En la tabla 5, se evidencian una variedad de técnicas de análisis que apoyan el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, se destaca el inmunoensayo de quimioluminiscencia con un 70,8 %, seguida de la inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) con un 20,8 %, y un 8,4 % corresponden a inmunoensayo de fluorescencia (FIA) e inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Es importante recalcar que la hormona que se dosifica con mayor frecuencia corresponde a la tirotropina (TSH).

Autores como Espitia ³³, Forero *et al.* ³⁶, Barovero *et al.* ⁴⁹, y otros utilizan la técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia (**Anexo 1**), debido a que la técnica es de tercera generación y está provista de ultrasensibilidad que le permite detectar valores de 0,01 a 0,02 μ IU/mL y no es demasiado costosa ¹⁸, mientras que la sensibilidad de ELISA manifiesta concentraciones de 0,06 a 15 mIU/L ²⁰, pero al requerirse detectar analitos presentes en muy bajas concentraciones como TSH, estos ensayos presentan limitaciones en cuanto a sensibilidad.

En las investigaciones de Guevara *et al.* ²⁹, Chueca *et al.* ³⁵, Bermúdez *et al.* ³⁸, Osorio *et al.* ⁴⁶, Gonzales *et al.* ⁴⁸, se determinó hipotiroidismo subclínico mediante ELISA. El ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (**Anexo 3**), está basado en el principio del sándwich, en donde los pocillos de las placas están recubiertos con un anticuerpo monoclonal dirigido contra un único foci antigénico en una molécula de TSH, teniendo una duración de varias horas para desarrollar la reacción, misma que revela una intensidad de color proporcional a la concentración de TSH en la muestra del paciente²⁰.

Tabla 6. Relación del grado de hipotiroidismo subclínico con la concentración de TSH

Autores	Grados de HSC		
	I (4,5-9,9 mU/L)	II (10-20 mU/L)	III (>20 mU/L)

Alvares <i>et al.</i> ¹	1	1	0
Berrocal ⁴	1	1	1
Budiman <i>et al.</i> ¹⁰	1	1	0
Won <i>et al.</i> ¹²	1	1	0
Cooper <i>et al.</i> ¹³	1	1	0
Bernadette ¹⁴	1	1	0
Sánchez <i>et al.</i> ²⁶	0	1	0
Mariscal <i>et al.</i> ²⁸	1	1	0
López <i>et al.</i> ³⁰	1	1	0
Liberman <i>et al.</i> ⁵⁰	1	1	0
Urdaneta <i>et al.</i> ⁵¹	1	1	1
Deng <i>et al.</i> ⁵²	1	1	0
Brenta <i>et al.</i> ⁵³	1	1	0
Total (n)	12	13	2
Total (%)	45,5	45,5	9

Elaborado por: Geovanna Demera y Kevin Endara

En los diferentes grados de hipotiroidismo subclínico que se muestran en la tabla 6, el 45,5 % de los autores están de acuerdo en que la definición de grado I con concentraciones entre 5,4 a 9,9 mU/L corresponde a leve, ya que la TSH sufre un ligero aumento por encima del valor normal, de igual manera un 45,5 % para el grado II con valores de 10-20 mU/L indicando severidad en la enfermedad; sin embargo, existe un 9 % señalando que existe un III grado con un valor de >20 mU/L.

En la tabla 6 los artículos científicos estudiados revelan que en su mayoría los autores clasifican al hipotiroidismo subclínico de acuerdo con la intensidad del aumento de la concentración de TSH, estos pueden ser leve (Grado I) y severo (grado II). Además, otros autores como Berrocal ⁴ y Urdaneta *et al.* ⁵¹ catalogan al hipotiroidismo en tres grados leve (Grado I), severo (grado II) y aumentado (grado III).

El hipotiroidismo subclínico puede ser progresivo o reversible¹⁴, debido a que existe un mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto dependiendo de la presencia de anticuerpos tiroideos (ATPO) y de los niveles basales de TSH >12-15mU/L y reversible

ya que en pacientes con niveles iniciales de TSH <10mU/L y sin anti-PTO los valores séricos de TSH tienden a volver a la normalidad^{1,13}

Berrocal ⁴ indica que personas con hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos positivos tendrán hipotiroidismo clínico entre el 5-20 % en un año y en 10 años un 63 %, de igual manera Bernadette ¹⁴ indica una tasa anual de progresión particularmente mayor en mujeres con 4,3 % en un año, mientras Cooper *et al.*¹³ muestra una tasa anual de alrededor del 4% en mujeres cuando tienen TSH sérica aumentada y anticuerpos antitiroideos positivos, de 2-4 % en aquellas con concentraciones de THS solamente elevadas y de 1-3% en aquellos con solo anticuerpos antitiroideos presentes.

Autores como Álvarez *et al.* ¹, Cooper *et al.*¹³ y Bernadette ¹⁴ indican que los valores séricos de TSH tienden a volver a la normalidad con más frecuencia en personas con concentraciones de 4 a 8 mU/L de uno a dos años después del diagnóstico, mientras que los valores de TSH de más de 8 a 15 mU/L se asocian con una tasa reducida de normalización de la función tiroidea.

Por otro lado, Brenta *et al.* ⁵³ en su investigación recomienda que antes de considerar el tratamiento, los médicos deben verificar si el HSC es persistente, ya que el 50 % de los pacientes con niveles elevados de TSH se normalizan en su segunda determinación, además que para predecir un riesgo más elevado de progresión a hipotiroidismo manifiesto es útil la medición de los ATPO y la ecografía tiroidea en pacientes con dicha enfermedad.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- La fisiopatología en el hipotiroidismo subclínico se infiere gracias a la variación de la concentración de la tiroxina (FT4), mínimas disminuciones de la hormona activan los servomecanismos encargados de regular el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, lo que genera un incremento de la secreción de tirotropina (TSH), lo que pone en marcha una respuesta compensatoria de las concentraciones de la secreción de FT4, por lo que no se evidencian manifestaciones clínicas, sin embargo, las investigaciones advierten que algunas personas manifiestan el aumento de grasa corporal causado por un desequilibrio metabólico.
- Las dos principales técnicas de cuantificación de tirotropina (TSH) utilizadas para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico son ; inmunoensayo de quimioluminiscencia por su ultra sensibilidad gracias a su capacidad de medir la emisión de luz para su determinación diagnóstica en una muestra, reactivos altamente estables y bajo costo, en segundo lugar el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas con menor sensibilidad al medir el cambio de color del espécimen en la determinación de TSH, siendo una técnica altamente estandarizada, rápida y fácil de automatizar.
- La hormona TSH está encargada de regular la concentración de las hormonas T₃ y T₄ mediante la retroalimentación negativa, la TSH sufre cambios importantes ante una mínima variación de las hormonas tiroideas por lo que, basados en el resultado de laboratorio se puede predecir y clasificar a los pacientes en tres grupos según el grado de hipotiroidismo subclínico: el grado I o leve (4,5-9,9 mU/L), el grado II o severo (10-20 mU/L) y el III grado de hipotiroidismo subclínico con un valor de >20 mU/L.
- Las concentraciones de hormonas tiroideas tienen una relación estrecha con el índice de masa corporal gracias a la regulación metabólica accionada por dichas hormonas, si la regulación no es la correcta puede provocar un metabolismo en letargo generando aumento significativo de grasa corporal y por consecuencia el sobrepeso en pacientes con hipotiroidismo subclínico, por otra parte, existe teorías que más bien explican que el sobrepeso causaría el hipotiroidismo subclínico puesto que los adipocitos tienen capacidad de reducir la producción de hormonas tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez A, Rodríguez J, Salas A. Abordaje del hipotiroidismo subclínico en el adulto. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2020 [Consultado 05 feb 2022]; 5(2). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/358/730>
2. Bohórquez J, Rivera M. Hipotiroidismo Subclínico: Un Diagnóstico Olvidado. MedPub Journals [Internet]. 2019 [Consultado 04 Mar 2022]; 15(3). Disponible en: <https://www.itmedicalteam.pl/articles/hipotiroidismo-subcliacutenico-un-diagnoacutestico-olvidado.pdf>
3. American Thyroid Association. Pruebas de función tiroidea [Internet]. 2016 [Consultado 25 Feb 2022]. Disponible en: https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/espanol/pruebas_funcion_tiroidea.pdf
4. Berrocal R. Hipotiroidismo subclínico. Rev Med de Costa Rica y Centroamérica [Internet]. 2014 [Consultado 24 Ene 2022]; 71 (613): 755-758. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc145m.pdf>
5. Donnay S. Manual de patología tiroidea [Internet]. Madrid- España: 2018 [Consultado 30 Ene 2022]. Disponible en: https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2018/05/Manual-de-patologia-tiroidea_VERSION-ONLINE.pdf
6. Quirantes A, Mesa B. Hipotiroidismo subclínico en mujeres adultas atendidas por exceso de peso corporal. Revista Cubana de Endocrinología [Internet]. 2015 [Consultado 24 Ene 2022]; 26(3): 246-253. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubend/rce-2015/rce153e.pdf>
7. American Thyroid Association. Hipertiroidismo [Internet]. 2014 [Consultado 18 feb 2022]. Disponible en: <https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/espanol/hipertiroidismo.pdf>
8. Ninatanta JA, Zambrano LA, García SA, Romaní F. Factores asociados a sobrepeso y obesidad en estudiantes de educación secundaria. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2017 Sep [Consultado 06 feb 2022]; 19(75): 209-221. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322017000400003
9. Días R, Véliz J, Wohlk N. Laboratorio de hormonas: aspectos prácticos. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2015 [Citado 25 Mar 2022]; 26(6): 776-787. Disponible en:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864015001534?token=913E81A766EC082F84C5FD26BFC6A47C49C5E462BE30BA1075DEF1A9FBD4A5D64658D785C869BD142AA0B649773B2D10&originRegion=us-east-1&originCreation=20220423060437>

10. Budiman D, Dwi L. Subclinical Thyroid Dysfunction: Diagnosis and Management. *Journal Kedokteran Indonesia* [Internet]. 2018 [Citado 25 Mar 2022]; 6(2): 140-150. Disponible en: <http://journal.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/view/8951/pdf>
11. Ibáñez L, Marcos Salas M. Actualización en patología tiroidea [Internet]. Madrid-España: 2017 [Consultado 04 feb 2022]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/161-174_patologia_tiroidea.pdf
12. Won S, Hyun K. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 [Consultado 25 Feb 2022]; 36(3): 500-513. Disponible en: <https://e-enm.org/upload/pdf/enm-2021-1066.pdf>
13. Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease [Internet]. 2012 [Consultado 04 feb 2022]. Disponible en: https://www.ign.org/cm_data/2012_Cooper_Subclinical_thyroid_disease_Lancet.pdf
14. Bernadette-Biondi MD. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Elsevier [Internet]. 2012 [Consultado 25 Feb 2022]; 431-446. Disponible en: <https://svmi.web.ve/wh/intertips/TIP-9-ENDOCRINOLOGIA.pdf>
15. Rodríguez J, Boffill AM, Rodríguez LA. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2016 Oct [Consultado 25 Feb 2022]; 20(5): 113-128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000500014
16. Dorantes A, Martínez C. *Endocrinología clínica*. 1ª ed. México: Manual Moderno; 2004
17. Rocca-Nacion J. Manual de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo [Internet]. Lima-Perú: 2014 [Consultado 04 feb 2022]. Disponible en: <https://www.endocrinoperu.org/sites/default/files/Manual%20del%20diagn%C3%B3stico%20y%20tratamiento%20del%20hipotiroidismo.pdf>

18. Mindray. TSH Tirotopina (CLIA). Desego [Internet]. 2013 [Citado 29 Mar 2022]. Disponible en: <https://desego.com/wp-content/uploads/2020/01/H-046-003249-00-TSH-KITCLIA.pdf>
19. Monobind Inc. Determinación cuantitativa de la concentración de tiroxina libre (fT4) en suero o plasma humano por prueba inmunológica de quimioluminiscencia en microplaca (CLIA) [Internet]. 2021 [Citado 29 Mar 2022]. Disponible en: <https://cclab.pe/wp-content/uploads/2021/07/fT4-CCLAB.pdf>
20. DRG Instruments GmbH, Germany. TSH ELISA EIA-4171 [Internet]. 2015 [Citado 29 Mar 2022]. Disponible en: https://www.drg-diagnostics.de/files/eia-4171_ifu--tsh_2015-09-29_endeites.pdf
21. Ninatanta JA, Zambrano LA, García SA, Romaní F. Factores asociados a sobrepeso y obesidad en estudiantes de educación secundaria. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2017 Sep [Consultado 06 feb 2022]; 19(75): 209-221. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322017000400003
22. Álvarez D, Sánchez J, Gómez G, Tarqui C. Sobrepeso y obesidad prevalencia y determinantes sociales del exceso de peso en la población peruana. [Internet]. Peru: 2012 [Consultado 06 feb 2022]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2012.v29n3/303-313/>
23. Gordillo M, Sánchez S, Bermejo ML, la obesidad infantil: análisis de los hábitos alimentarios y actividad física [Internet]. España: 2019 [Consultado 08 feb 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3498/349860126032/349860126032.pdf>
24. Gómez-Herrera JT; Causas y consecuencias sistémicas de la obesidad y el sobrepeso [Internet]. 2020. [Consultado 08 feb 2022]. Disponible en: <https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/reh/article/view/7919/5636>
25. Palma-Mera GC, Vélez-Carrillo KF, Castro-Jalca JE. Disfunción tiroidea subclínica y variación del peso corporal en pacientes de 25-45 años atendidos en el centro médico “Buen Vivir” cantón Montecristi 2019. Polo del conocimiento [Internet]. 2020 [Consultado 04 Mar 2022]; 5(9). Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/1848/3594>
26. Sánchez T, Godoy J. Niveles de hormonas tiroideas en niños obesos. [Internet] 2014. [Consultado 18 feb 2022]. Disponible en:

- https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062014000300004&script=sci_arttext
27. Belén L, Maffei B, Alorda B. Prevalencia de hipotiroidismo y su asociación con factores de riesgo cardiometabólicos en mujeres adultas argentinas [Internet] 2015. [Consultado 18 feb 2022]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/renhyd/v19n3/original3.pdf>
 28. Mariscal-Hidalgo AI, Lozano-Alonso JE., Vega-Alonso T. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunistas de la población de Castilla y León. Gac Sanit [Internet]. 2015 Abr [Consultado 2022 Mar 17]; 29(2):105-111. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112015000200005
 29. Guevara O, Holst I, Boza S, Barrantes M, et al. Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. An. Fac. med. [Internet]. 2015 Oct [citado 17 Mar 2022]; 76(4): 333-338. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000500003
 30. López MA, Tárraga PJ, Rodríguez JA, et al. Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular. Nutr Hosp [Internet]. 2015 [Citado 19 Mar 2022]; 31(5): 2095-2102. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v31n5/24originalsindromemetabolico02.pdf>
 31. Pescador M. Prevalencia del hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico internados en salas de clínica médica del Hospital Regional de Encarnación [Internet]. Argentina: 2018 [Citado 19 Mar 2022]. Disponible en: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/13128/32-saludhumana-pescador-marco-uni.pdf
 32. Monárrez CE, Navarrete R, Martínez ME, Hernández AJ, et al. Hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico en la consulta de Medicina interna de un Hospital General en la ciudad de Chihuahua. Rev Esp Méd Quir [Internet]. 2014 [Citado 19 Mar 2022]; 19(1): 23-29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48545&id2=>
 33. Espitia FJ. Hipotiroidismo en mujeres en la menopausia, prevalencia en el Eje Cafetero, Colombia, 2016-2019. Revista Med [Internet]. 2020 [Citado 19 Mar 2022];

- 28(2): 61-70. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/910/91068348006/html/#:~:text=La%20prevalencia%20de%20hipotiroidismo%20en%20mujeres%20en%20la%20posmenopausia%20e%20anticuerpos%20antitiroideos%20incrementan%20la%20prevalencia.>
34. Badillo JR, Freyle C, Olivo E, Rincón J, et al. El hipotiroidismo subclínico, como desencadenante del aumento de peso en mujeres entre las edades de 25 a 64 años, CESFAM El Roble, comuna La Pintana. Revista portales médicos [Internet]. 2013 [Citado 19 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/hipotiroidismo-subclinico-aumento-de-peso-mujeres/>
35. Chueca M, Berrade S, Dura T, Oyarzábal M. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]. 2013 [Citado 21 Mar 2022]; 5(2):49-57. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E11/P1-E11-S485-A261.pdf>
36. Forero S, Puerta JD, Correa L. Interpretación de las pruebas de función tiroidea. Medicina y Laboratorio [Internet]. 2020 [Citado 21 Mar 2022]; 24(2):93-109. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2020/myl202b.pdf>
37. Lizarzaburu JC, Cornetero V, Núñez V. Hipotiroidismo subclínico y estimación de su frecuencia en síndrome metabólico y obesidad en un grupo poblacional urbano de Lima, Perú. Revista Peruana de Epidemiología [Internet]. 2013 [Citado 21 Mar 2022]; 17(1): 01-05. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2031/203128542007.pdf>
38. Bermúdez V, Cabrera M, Chávez C, Miquilena E, et al. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo subclínico y su asociación con factores de riesgo cardiometabólicos en individuos adultos del Municipio Maracaibo, Venezuela. Revista Latinoamericana de Hipertensión [Internet]. 2013 [Citado 21 Mar 2022]; 8(1): 1-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1702/170230887001.pdf>
39. Modarelli MF, Ponzo OJ. Relación del hipotiroidismo subclínico y bocio con el origen del agua consumida por una población del conurbano bonaerense. Revista medicina [Internet]. 2019 [Citado 21 Mar 2022]; 79: 11-19. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802019000100003&script=sci_arttext&tlng=es
40. San Martín C, Novik V, Cereceda A, Bustos D, et al. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome coronario agudo. Rev. Chi. Endocrinol.

- Diabetes [Internet]. 2017 [Citado 21 Mar 2022]; 10(2): 49-52. Disponible en: http://www.revistasoched.cl/2_2017/3.pdf
41. Aguirre C, Haseitel M. Hipotiroidismo subclínico en pacientes con enfermedad renal crónica que concurren a centros de salud pública de la ciudad de Posadas, Misiones, Argentina. Rev. Argentina de Endocrinología y Metabolismo [Internet]. 2017 [Citado 21 Mar 2022]; 54(3): 130-135. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S032646101730013X>
 42. Castro F, Nascente S, Ribeiro E. Prevalência de disfunções tireoidianas em pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital da Polícia Militar do Estado de Goiás no período de 2015 a 2016. RBAC [Internet]. 2018 [Citado 21 Mar 2022]. Disponible en: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/06/RBAC-vol-50-1-2018-ref-639.pdf>
 43. Lugo S, García L, Domínguez E, Martínez C. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres con infertilidad en un hospital de tercer nivel. Horiz. sanitario [Internet]. 2019 [Citado 21 Mar 2022]; 18(3): 319-324. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-74592019000300319&script=sci_arttext
 44. Valle T, Lago Y, Rosales G, Breña Y, et al. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. Arch med Camagüey [Internet]. 2020 [Citado 21 Mar 2022]; 24(4): 549-559. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2020/amc204h.pdf>
 45. Centeno M, Gómez L, Fregenal M, Aria F, et al. Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2016 [Citado 21 Mar 2022]; 76(6): 355-358. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802016000600006&script=sci_arttext&tlng=en
 46. Osorio J, Aguirre C. Prevalencia de hipotiroidismo en una población dislipidémica mayor de 35 años de Manizales, Colombia. Rev Fac Med [Internet]. 2016 [Citado 21 Mar 2022]; 64(4): 637-643. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112016000400637
 47. Pombar M, Penín M, Vélez M, Trigo C, et al. Impact of the application of the american thyroid association criteria on the diagnosis of hypothyroidism in pregnant

- women in Vigo, Spain. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2013 [citado 25 Mar 2022]; 30(3): 428-431. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342013000300009&script=sci_arttext&tlng=en
48. Gonzales C, Deza F, León F, Poma J. Hipotiroidismo subclínico, depresión y deterioro cognitivo: experiencia en un centro de adultos mayores de Lambayeque. An. Fac. med. [Internet]. 2014 [Citado 25 Mar 2022]; 75(4): 327-330. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v75n4/a06v75n4.pdf>
49. Barovero M, Mereshian P, Geres A, Fernández S, Pautasso M, López M, Martínez Ruiz E. Estudio de la función renal en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Respuesta al tratamiento con levotiroxina [Internet]. 2012 [Citado 29 Mar 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342012000300002
50. Liberman C. Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y abordaje clínico. rev. med. clin. condes [Internet]. 2013 [Citado 29 Mar 2022]; 24(5): 748-753. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013702190/pdf?md5=030b479c14249d597cce51570e171fac&pid=1-s2.0-S0716864013702190-main.pdf>
51. Urdaneta J, Labarca L, García J, Levy A, et al. Hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles. Rev. Argent. Endocrinol. metab [Internet]. 2013 2014 [Citado 25 Mar 2022]; 50(4): 233-240. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342013000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
52. Deng H, Zhou S, Wang X, Qiu X, Wen Q, Liu S, Chen Q. Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con hipotiroidismo subclínico: protocolo para metanálisis y revisión sistemática. Medicina (Baltimore) [Internet]. 2020 [Citado 8 Abr 2022]; 99(33). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402806/>
53. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi J, Bergoglio L, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2013 [Citado 10 Abr 2022]; 57(4): 1-33. Disponible en: [https://www.lats.org/wp-content/uploads/Statement_and_Guidelines/Hypothyroidism_management_\(spanish\).pdf](https://www.lats.org/wp-content/uploads/Statement_and_Guidelines/Hypothyroidism_management_(spanish).pdf)

54. García C, Luna B, Hauzateng N, Contreras D, et al. Enfermedades tiroideas en personas con síndrome de down en el departamento de La Paz-Bolivia. Rev Cient Cienc Med [Internet]. 2017 [Citado 10 Abr 2022]; 20(1): 11-15. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v20n1/v20n1_a03.pdf
55. Tene D, Muñoz N, Moquera J, Pedreáñez S. Incremento de la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes con hipotiroidismo subclínico y su posible relación con el desarrollo de daño cardiovascular. Rev. chil. endocrinol. diabetes [Internet]. 2021 [Citado 10 Abr 2022]; 14 (2). Disponible en: http://revistasoched.cl/2_2021/01.html
56. Urciuoli C, Abelleira E, Balonga M, Arevalo G, et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. Rev. Arg. Endocrinol. Metab [Internet]. 2016 [Citado 10 Abr 2022]; 53(2): 67-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0326461016300122>
57. Gonzáles E, Gil Y, Younes T, Perelli A, et al. Disfunción tiroidea y su relación con el perfil lipídico e índices aterogénicos en individuos antes y después de la tiroidectomía. Rev. Venez. Endocrinol. Metab [Internet]. 2014 [Citado 10 Abr 2022]; 12(1): 4-11. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102014000100002

ANEXOS

Anexo 1. Inserto CLIA para detectar Tirotropina (TSH)

TSH

Tirotropina (CLIA)

Información para pedidos

Número de catálogo	Tamaño de envase
TSH111	2 x 50 pruebas
TSH112	2 x 100 pruebas

Uso previsto

El ensayo de TSH de la serie CL es un inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) para la determinación cuantitativa de tirotropina (TSH) en suero humano.

Resumen

La tirotropina (TSH) es una glicoproteína que tiene un peso molecular de, aproximadamente, 28 000 daltones y que consta de dos subunidades. La subunidad β contiene la información biológica e inmunológica específica de la TSH, mientras que la cadena α incluye información específica para las especies y tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a las de las cadenas α de LH, FSH y HCG. Las subunidades α y β son necesarias para la actividad biológica¹.

La TSH se forma en basófilos específicos de la hipófisis anterior y está controlada por la hormona liberadora de tirotropina, un tripéptido producido por el hipotálamo. La TSH estimula la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por parte de la glándula tiroidea. Las fracciones de T4 y T3 libre circulantes, a su vez, regulan la secreción de TSH mediante un mecanismo de autorregulación negativa ubicado en la hipófisis y, posiblemente, el hipotálamo². En su conjunto, este sistema se conoce como el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

La determinación de TSH se utiliza como prueba inicial en el diagnóstico de la tiroides. Incluso los pequeños cambios producidos en la concentración de hormonas tiroideas libres dan lugar a cambios opuestos mucho mayores en el nivel de TSH. Por consiguiente, la TSH es un parámetro muy sensible y específico para la valoración de la función tiroidea y es especialmente apropiada para la detección precoz o exclusión de trastornos del circuito de regulación central entre el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides³⁻⁶.

Las pruebas de TSH, que necesitan un gran nivel de precisión y sensibilidad funcional de 0,01 a 0,02 μ IU/ml se denominan pruebas de "tercera generación"⁷. Resultan útiles para la discriminación de pacientes con auténticos casos de hipertiroidismo con respecto a aquellos con supresión de TSH observada en casos de hipertiroidismo subclínico y algunas patologías no relacionadas con la tiroides⁸. El ensayo de TSH de la serie CL se utiliza como ayuda en la evaluación del estado de la tiroides y en el diagnóstico de enfermedades tiroideas.

Principio del ensayo

El ensayo de TSH de la serie CL es un ensayo de tipo sándwich con dos anticuerpos para determinar el nivel de TSH.

En el primer paso se añaden a una cubeta de reacción,

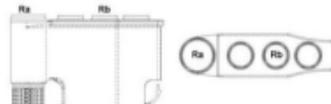
la muestra, micropartículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo anti-TSH monoclonal (ratón) y conjugado de anticuerpos anti-TSH monoclonales (ratón) y fosfatasa alcalina. Tras la incubación, la TSH presente en la muestra se fija a la micropartícula recubierta con anticuerpo anti-TSH y al conjugado marcado de anticuerpos anti-TSH y fosfatasa alcalina para formar un complejo de sándwich. La micropartícula se captura magnéticamente. Las sustancias no fijadas se eliminan mediante el lavado.

En el segundo paso, se añade la solución de sustrato a la cubeta de reacción. Se cataliza mediante el conjugado de anticuerpos anti-TSH (ratón) y fosfatasa alcalina en el inmunocomplejo retenido en las micropartículas. La reacción quimioluminiscente resultante se mide como unidades relativas de luz (RLU) mediante un fotomultiplicador integrado en el sistema. La cantidad de TSH presente en la muestra es proporcional a las unidades de luz relativa (RLU) generadas durante la reacción. La concentración de TSH se puede determinar mediante una curva de calibración.

Componentes del reactivo

Ra	Micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo anti-TSH monoclonal (ratón) en tampón de MES con conservante.
Rb	Conjugado de anticuerpo anti-TSH monoclonal (ratón) y fosfatasa alcalina en tampón de MES con conservante.

La posición de los componentes del reactivo se muestra en la siguiente figura (vista frontal a la izquierda y vista superior a la derecha):



Almacenamiento y estabilidad

El kit de reactivos de TSH (CLIA) sin abrir se mantiene estable hasta la fecha de caducidad indicada si se almacena entre 2 y 8 °C.

El kit de reactivos de TSH (CLIA) se puede almacenar en el dispositivo y utilizar durante un máximo de 56 días después de la apertura a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

Preparación del reactivo

Ra: Listo para su utilización

Rb: Listo para su utilización

Materiales necesarios pero no incluidos

Analizador de inmunoensayos por quimioluminiscencia de la serie CL de Mindray.

N.º cat. TSH211: calibradores de TSH de Mindray, 1 x 2,0 ml por cada calibrador C0, C1 y C2.

N.º cat. TFL321/TFL322/TFL323/TFL324: multicontrol de función tiroidea (L) de Mindray,

1 x 5,0 ml/3 x 5,0 ml/6 x 5,0 ml/12 x 5,0 ml.

N.º cat. TFH321/TFH322/TFH323/TFH324: multicontrol de función tiroidea (H) de Mindray, 1 x 5,0 ml/3 x 5,0 ml/6 x 5,0 ml/12 x 5,0 ml.

N.º cat. WB411: tampón de lavado de Mindray, 1 x 10 l.

N.º cat. CS511/CS512: Solución de sustrato de Mindray, 4 x 115 ml/4 x 75 ml.

Recipientes de reacción de Mindray.

Instrumento aplicable

Analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia de la serie CL de Mindray.

Toma y preparación de muestras

Se recomienda el suero humano para este ensayo. Centrifugue las muestras antes de que se complete la formación de coágulos. Transfiera los sobrenadantes a tubos para el almacenamiento o pruebas en un plazo de dos horas posteriores a la centrifugación.

Las muestras se deben procesar tan pronto como sea posible tras la toma de muestras. Si las pruebas no se completan en un plazo de 8 horas, las muestras se deben cerrar de forma hermética y refrigerar a entre 2 y 8 °C. Si las pruebas se van a posponer más de 72 horas, las muestras se deben congelar a un mínimo de -20 °C.

Evite los ciclos de congelado y descongelado.

Procedimiento del ensayo

Para un rendimiento óptimo del ensayo, los operadores deben leer detenidamente el manual de funcionamiento del sistema para obtener suficiente información, como instrucciones de funcionamiento, gestión y conservación de muestras, precauciones de seguridad y mantenimiento. Prepare también todos los materiales necesarios para el ensayo.

Antes de cargar el kit de reactivo de TSH (CLIA) en la máquina por primera vez, se debe invertir suavemente el frasco de reactivo sin abrir un mínimo de 30 veces para volver a suspender las micropartículas asentadas durante el envío o el almacenamiento. Realice una inspección visual del frasco para garantizar que las micropartículas se han vuelto a suspender. Si las micropartículas siguen adheridas al frasco, siga invirtiéndolo hasta que se vuelvan a suspender por completo. Si las micropartículas no se pueden volver a suspender, no se recomienda el uso del frasco de reactivo. Póngase en contacto con Atención al cliente de Mindray para obtener ayuda. No invierta un frasco de reactivo abierto.

El ensayo requiere 110 μ l de muestra para una sola prueba. En este volumen no se incluye el volumen muerto del contenedor de muestras. A la hora de realizar pruebas adicionales de la misma muestra, es necesario un volumen adicional. Los operadores deben consultar el manual de funcionamiento del sistema y los requisitos específicos del ensayo para determinar el volumen mínimo de la muestra.

Calibración

El ensayo de TSH de la serie CL (CLIA) se ha estandarizado de acuerdo a el estándar internacional de la OMS de tirotropina (código NIBSC: 81/565). La información específica de la curva de calibración principal del kit de reactivos de TSH (CLIA) está almacenada en el código de barras bidimensional adherido al kit de reactivos y se utiliza con calibradores para la calibración del lote de reactivo específico. Al realizar la calibración, escanee primero la información de la curva de calibración principal del código de barras en el sistema. A continuación, utilice los calibradores a tres niveles. Se requiere una curva de calibración válida para realizar una prueba de TSH. Se recomienda una recalibración cada 4 semanas, cuando se utilice un nuevo lote de reactivo o los controles de calidad no se encuentren dentro de los intervalos especificados. Para obtener información detallada sobre la calibración, consulte el manual de funcionamiento del sistema.

Control de calidad

Se recomienda que los controles de calidad se ejecuten cada 24 horas si las pruebas están en uso o después de cada calibración. La frecuencia del control de calidad se debe adaptar a los requisitos individuales de cada laboratorio. Los dos niveles recomendados de controles de calidad para este ensayo son multicontrol de función tiroidea (L) y multicontrol de función tiroidea (H) de Mindray. Los resultados del control de calidad deben estar dentro de los intervalos aceptables. Si un control no se encuentra dentro del intervalo especificado, los resultados de la prueba asociados no son válidos y las muestras se deben procesar de nuevo. Es posible que sea necesaria una recalibración. Examine el sistema de ensayo. Para ello, consulte el manual de funcionamiento del sistema. Si los resultados del control de calidad aún no se encuentran dentro del intervalo especificado, póngase en contacto con Atención al cliente de Mindray para obtener ayuda.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la curva de calibración principal leída del código de barras y un ajuste de la curva logística de 4 parámetros (4PLC) con las unidades relativas de luz (RLU) generadas por calibradores de tres niveles de valores de concentración definidos. Los resultados se muestran en μ IU/ml.

Factores de conversión: μ IU/ml x 1 = mIU/l

Dilución

Las muestras con concentraciones TSH que sobrepasan el límite superior se pueden diluir con el diluyente de muestra Mindray. El diluyente recomendado es 1:10 (ya sea manualmente o de forma automática mediante el analizador). La concentración de la muestra diluida debe ser >2 μ IU/ml. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Después de que los analizadores realizan la dilución automática, el

sistema automáticamente multiplica el resultado por el factor de dilución cuando calcula la concentración de la muestra.

Valores esperados

Un estudio en una cohorte de 530 individuos sanos determinó el siguiente intervalo de referencia:

Número de muestras	Percentil entre
530	0,35~5,1 μ IU/ml

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de referencia.

Limitación

El límite superior del ensayo es 100 μ IU/ml. Se puede determinar cuantitativamente una muestra con una concentración de TSH inferior al límite superior, mientras que una muestra con una concentración mayor que el límite superior se notificará como >100 μ IU/ml o diluir las muestras con el diluyente de muestras de Mindray.

La concentración de TSH en una muestra concreta, determinada por ensayos de distintos fabricantes, puede variar debido a diferencias de la calibración y métodos del ensayo, así como de la especificidad del reactivo. Los resultados del ensayo se deben utilizar junto con otros datos, como síntomas, resultados de otras pruebas, historia clínica, etc.

Las muestras de personas expuestas a anticuerpos monoclonales de ratones pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Estas muestras pueden mostrar valores falsamente elevados o bajos con kits de ensayo que utilicen anticuerpos de ratones monoclonales. Sin embargo, no se observaron interferencias evidentes de HAMA en este ensayo.

Características de desempeño

Sensibilidad analítica y límite de detección

El kit de reactivos de TSH (CLIA) tiene una sensibilidad analítica de $\leq 0,005$ μ IU/ml. La sensibilidad analítica se define como la menor concentración de analito que se puede diferenciar en una muestra que no contiene analito. Se define como la concentración de TSH en dos desviaciones estándar por encima de la RLU media de 20 mediciones de una muestra sin analito.

Sensibilidad funcional

El kit de reactivos de TSH (CLIA) tiene una sensibilidad funcional de $\leq 0,02$ μ IU/ml, por lo que cumple los requisitos de un ensayo de TSH de tercera generación. La sensibilidad funcional se define como la concentración de TSH que se puede medir con un CV interensayo del 20%⁴.

Intervalo posible

El intervalo posible se define mediante la sensibilidad analítica y el límite superior de la curva de calibración principal. El intervalo posible del kit de reactivos de TSH (CLIA) es de 0,005 a 100 μ IU/ml (o el límite

superior llega hasta los 1000 μ IU/ml para las muestras diluidas de 10 dimensiones).

Especificidad

Los niveles de hemoglobina de hasta 500 mg/dl, bilirrubina de hasta 10 mg/dl, triglicéridos de hasta 1800 mg/dl y proteínas totales de hasta 10 g/dl no interferirán con el ensayo de TSH de la serie CL. Estas sustancias muestran menos del 10% de interferencias con la concentración indicada.

No se observaron interferencias evidentes del factor reumatoide máximo de 200 IU/ml ni del anticuerpo antinuclear máximo de 4000 U/l. El calibrador de TSH C0 de Mindray se complementó con lutropina (LH), follitropina (FSH) y gonadotropina coriónica humana (HCG) a los niveles específicos mostrados en la siguiente tabla. No se observó reactividad cruzada evidente, dado que todos los resultados fueron $\leq 0,2$ μ IU/ml. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

Sustancia	Concentración	TSH indicada (μ IU/ml)	Criterios de aceptación
LH	200 mIU/ml	0,01	TSH indicada $\leq 0,2$ μ IU/ml
FSH	500 mIU/ml	0,00	
HCG	200 mIU/ml	0,00	

Gancho a altas dosis

Para el ensayo de TSH de la serie CL, no se observó ningún efecto gancho de alta dosis al examinar muestras con hasta aproximadamente 1000 μ IU/ml de TSH.

Precisión

Se utilizó una muestra del estándar internacional de la OMS de tiroxina (código NIBSC: 81/565) con un valor definido y rastreable para comprobar la precisión del ensayo. Los resultados mostraron que la desviación relativa era inferior a $\pm 10\%$. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Muestra	Valor de TSH medido (μ IU/ml)	Valor de TSH medido (μ IU/ml)	Desviación relativa
TSH según OMS	8,36	9,00	-7,11%

Precisión

El ensayo de TSH de la serie CL está diseñado para tener una precisión de $\leq 10\%$ (CV dentro del dispositivo). La precisión se determinó mediante el protocolo EP5-A2 del Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS). Se probaron dos niveles de controles de calidad por duplicado en dos series independientes por día, durante un total de 20 días. Se utilizó un lote de reactivos y una curva de calibración. Los datos de precisión se resumen en la siguiente tabla.

Muestra	Media de TSH (μ IU/ml)	CV de la serie	CV entre las series	CV del dispositivo
1	0,75	2,39%	1,40%	3,13%

2	62,47	1,75%	1,65%	2,32%
---	-------	-------	-------	-------

Linealidad

Se mezcló una muestra de TSH de alta concentración (de aproximadamente 100 μ IU/ml) con una muestra de baja concentración ($\leq 0,01$ μ IU/ml) a distintos índices, lo que generó una serie de diluciones. El nivel de TSH de cada dilución se determinó mediante el ensayo de TSH de la serie CL de Mindray. La linealidad se demostró en el intervalo de 0,01 μ IU/ml a 100 μ IU/ml. El coeficiente de correlación r es $\geq 0,990$. Los datos de linealidad se resumen en la siguiente tabla.

Concentración (ng/ml)	1	2	3	4	5	6
Valor de TSH esperado	0,01	20,07	40,12	60,18	80,23	100,29
Valor de TSH	0,01	24,23	47,14	70,60	87,01	100,29

Comparación de métodos

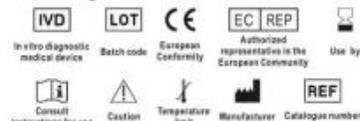
El ensayo de TSH de la serie CL de Mindray se comparó con un kit de diagnóstico disponible en el mercado en un estudio de correlación con aproximadamente 441 muestras. Los datos estadísticos obtenidos mediante el modo informático de Deming se muestran en la siguiente tabla.

Intervalo de concentración (μ IU/ml)	Pendiente	Intercepción	Coefficiente de correlación
0,005~88	1,4214	0,6138	0,976

Advertencias y precauciones

- Exclusivo para uso diagnóstico in vitro.
- Respete las normas de utilización de reactivos de laboratorio y tome las medidas de seguridad necesarias.
- Debido a las diferencias de metodología y especificidad de anticuerpos, los resultados de las pruebas de la misma muestra pueden diferir al utilizar kits de reactivos de distintos fabricantes en el sistema de Mindray o al utilizar kits de reactivos de Mindray en otros sistemas.
- No utilice kits de reactivos después de la fecha de caducidad.
- No utilice reactivos mezclados de distintos lotes de reactivos.
- Mantenga el kit de reactivos en posición vertical para garantizar que no se pierdan microparticulas antes del uso.
- No se recomienda el uso de un kit de reactivos que haya estado abierto durante más de 56 días.
- La fiabilidad de los resultados del ensayo no se puede garantizar si no se siguen las instrucciones del prospecto.
- Todas las muestras y residuos de reacción se deben considerar como potencialmente infecciosos. La manipulación de muestras y residuos de reactivos deben realizarse de acuerdo con las normativas y directrices.
- La hoja de datos de seguridad de los materiales (MSDS) está disponible bajo petición.

Símbolos gráficos



Referencias

- Pierce JG. The Subunits of Pituitary Thyrotropin. Their Relationship to other Glycoprotein Hormones. *Endocrinology* 1971; 89:1331-44.
- Evered D.: Diseases of the Thyroid Gland. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 3: 425-450; 1974.
- Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association Guidelines for the Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorders. *JAMA* 1990;263:1529-1532.
- Keffer JH. Preanalytical Considerations in Testing Thyroid Function. *Clinical Chemistry* 1996;42:1,125-135
- Ladenstein PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter and thyroid cancer. *Clin Chem* 1996;42:1, 183-187.
- Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin. Endocr Metab* 1990;71:553-558.
- Spencer CA.: Thyroid profiling for the 1990's: free T4 estimate or sensitive TSH measurement. *Journal Clinical Immunology* 12: 82-89; 1989.
- The National Academy of Clinical Biochemistry: Standards of Laboratory Practice. Laboratory Support for the Diagnosis & Monitoring of Thyroid Disease. NACB, 1996.

© 2013 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,Ltd.

Reservados todos los derechos.

Fabricante: Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

Dirección: Mindray Building, Keji 12th Road South, Hi-tech Industrial Park, Nanshan, Shenzhen, 518057 R.P. China

Dirección de correo electrónico: service@mindray.com

Sitio web: www.mindray.com

Tel.: +86-755-26582888

Fax: +86-755-26582680

Representante de la CE: Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)

Dirección: Eiffestraße 80, Hamburg 20537, Alemania

Tel.: 0049-40-2513175

Fax: 0049-40-255726

Anexo 2. Inserto CLIA para detectar Triyodotironina (FT4)



Triyodotironina Libre (FT4) Código de producto: 1275-300

Uso previsto: Determinación cuantitativa de la concentración de tiroxina libre (FT4) en suero o plasma humano por prueba inmunológica de quimioluminiscencia en microplaca (CLIA)

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA:

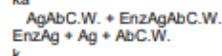
La tiroxina, la hormona tiroidea principal, circula en la sangre casi en su totalidad ligada a las proteínas del portador. El portador principal es la globulina fijadora de tiroxina (TBG). Sin embargo, sólo el la tiroxina libre (no unida) es responsable de la acción biológica. Además, las concentraciones de las proteínas transportadoras se alteran en muchos cuadros clínicos, tales como el embarazo. En función tiroidea normal como las concentraciones de las proteínas transportadoras altera, los cambios de nivel de tiroxina total, para que la concentración de tiroxina libre se mantiene constante. Por lo tanto, las mediciones de las concentraciones de tiroxina libre se correlacionan mejor con el estado clínico de los niveles de tiroxina total. El aumento de la tiroxina total asociado con el embarazo, los anticonceptivos orales y la terapia de estrógeno en ocasiones alteran el resultado en los niveles de T4, mientras que la concentración de tiroxina libre permanece en el rango normal de referencia. El enmascaramiento de la función tiroidea anormal también puede ocurrir tanto en condiciones de hiper e hipotiroidismo por alteraciones en la concentración de TBG. La T4 total puede ser elevado o reducido por los cambios de TBG tal que el resultado de los niveles normales de referencia. La concentración de tiroxina libre puede ayudar en el descubrimiento de la paciente el estado clínico actual. En este método, suero de referencia, muestra del paciente, o el control primero se agrega a una microplaca así, conjugado enzima-T4 (método análogo) se agrega y los reactivos se mezclan. Se produce una reacción de la competencia entre la enzima conjugada y la tiroxina libre para un número limitado de sitios de combinación del anticuerpo inmovilizado en el pozo. Después de la finalización del periodo de incubación es

necesario, el anticuerpo unido conjugado enzima-tiroxina está separada de la conjugado no unido a enzimas tiroxina a través de un paso de lavado. La actividad de la enzima presente en la superficie del pozo es cuantificada por la reacción con un sustrato adecuado para producir luz. El empleo de varias referencias del suero de concentración conocida de tiroxina libre permite la construcción de un gráfico de la actividad y la concentración. De la comparación de la curva dosis-respuesta, la actividad de un espécimen desconocido se puede correlacionar con la concentración de tiroxina libre.

PRINCIPIO

Inmunoensayo de quimioluminiscencia competitiva – Método análogo para T4 Libre.

Los reactivos esenciales requeridos para un inmunoensayo enzimático de fase sólida incluyen el anticuerpo inmovilizado, conjugado del enzima-antígeno y antígeno nativo. Mezclando el anticuerpo inmovilizado, conjugado del enzima-antígeno y un suero que contiene el antígeno libre nativos, se produce una reacción de la competencia entre el antígeno nativo libre y el conjugado enzima-antígeno para un número limitado de sitios de unión insolubles. La interacción es ilustrada por la ecuación seguida:



-Un AbC.W. = Monoespecíficos anticuerpos inmovilizados (cantidad constante) Ag = Antígeno Nativo (cantidad variable)
EnzAg = enzima-antígeno conjugado (cantidad constante)
AgAbC.W. = Complejo Antígeno-Anticuerpo
EnzAg AbC.W. = Conjugado enzima-antígeno-anticuerpo complejo
k = constante de velocidad de la Asociación
disociación = constante de velocidad de
-A
 $K = k / k =$ constante de equilibrio
a-una vez se alcanza el equilibrio, la fracción de anticuerpo-ligado es separado del antígeno desatado por la desecantación o aspiración. La actividad de la enzima, determinada por la reacción con un sustrato que genera luz, en la fracción de anticuerpo-dependiente es inversamente proporcional a la concentración de antígeno libre nativos. Al utilizar varias referencias distintas de suero de concentración conocida \rightarrow antígeno en contra, una curva dosis-respuesta se pueden generar a partir de la cual la concentración del antígeno de un desconocido puede ser comprobada.

REACTIVOS

Materiales Provistos:

- Suero de referencia humano – 1 ml/vial – Icon A-F** Seis(6) viales de sueros de referencia para triyodotironina en niveles de 0(A), 0.4(B), 1.0(C), 1.85(D), 3.5(E) y 7.2(F) ng/dl. Almacenar de 2-8° C Se agregó preservativo. Para unidades SI 1 ng/dl x 12.9 = pmol/L.
- Trazador FT4 Total - 13 ml/vial Un (1) vial de peroxidasa de rábano pisado (HRP) conjugado en albúmina estabilizada** Almacenar de 2-8° C Se agregó preservativo.
- Placa de 96 pocillos de reacción** Microplaca de 96 pocillos cubiertos con anticuerpos anti T4 de oveja y empacada en bolsa de aluminio con un agente desecante. Almacenar de 2-8° C
- Solución de lavado concentrado – 20 ml Un (1) vial** conteniendo surfactante en buffer salino. Se agregó preservativo. Almacenar de 2-8° C (ver sección Preparación de Reactivos)
- Reactivo A – 7 ml/vial** Una (1) botella conteniendo luminol en buffer. Almacenar de 2-8° C
- Reactivo B – 7 ml/vial** Una (1) botella conteniendo Peróxido de Hidrógeno (H2O2) en buffer. Almacenar de 2-8° C
- Inserto de instrucciones.**

- Nota 1:** No utilice los reactivos después de la fecha de caducidad del kit.
Nota 2: Los reactivos abiertos son estables por sesenta (60) días cuando se almacena a 2-8° C.
Nota 3: Los reactivos son para una sola microplaca de 96 pocillos.

Materiales adicionales (no Provistos)

- Pipeta capaz de dispensar 50 ul con precisión de 1.5 %.
- Dispensador de capacidad: 0.100 ml y a.350 ml con precisión de 1.5 %
- Lavador de microplacas o una pizeta (opcional).
- Luminómetro de microplacas.
- Papel absorbente para secar los pocillos de la microplacas.
- Cubierta plástica para tapar las microplacas durante las incubaciones.
- Aspirador al vacío (opcional) para los procesos de lavado.
- Reloj cronómetro.
- Materiales de control de calidad..

PRECAUCIONES:

Para uso de diagnóstico in Vitro.
No es para usar externa o internamente en humanos o animales.

Todos los productos que contienen suero humano han sido probados no-reactivos a Hepatitis B antígeno de superficie, HIV 1 y 2 y HCV por los exámenes de la FDA. Puesto que ninguna prueba conocida puede asegurar completamente la ausencia de agentes infecciosos, todos los productos que contienen suero humano deben ser manejados como potencialmente peligrosos y capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Los procedimientos de las Buenas Prácticas de Laboratorio para el manejo de productos sanguíneos se pueden encontrar en el Centro de Control de Enfermedades del Instituto Nacional de Salud, "Bioseguridad en Microbiología y Laboratorio Biomédicos" 2° Ed. 1988 HHS. Publicación N° (CDC) 88-8395

RECOLECCION Y PREPARACION DE LAS MUESTRAS:

Las muestras deben ser suero humano y se deben tener las debidas precauciones en el momento de su recolección y manejo. Las muestras de sangre deben tomarse en tubos al vacío tapa roja sin aditivos. Dejar que la sangre coagule. Centrifugar las muestras para separar el suero de las células. Las muestras deben refrigerarse de +2° a +8° C por un máximo período de 5 días. Si la muestra no puede ser Examinada en este tiempo debe almacenarse a -20° C hasta por 30 días. Evitar descongelar repetidas veces. Cuando se va a trabajar por duplicado, se necesita 0.10 ml de muestra.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS:

- Buffer de lavado:** Diluir el contenido de la solución de lavado concentrada en 1,000 ml de agua destilada o desionizada en un depósito adecuado. Almacenar a temperatura ambiente de +20° a +27° C
- Solución de reactivo de trabajo:** Almacenar de +2° a +8° C. Determinar la cantidad de reactivo necesario y preparar mezclando en proporciones iguales el reactivo A y reactivo B en un depósito limpio. Por ejemplo agregar 1 ml de A y 1 ml de B para 2 tiras de 8 pocillos.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO:

Antes de proceder con el ensayo llevar todos los reactivos, sueros de referencia y controles a temperatura ambiente (20 a +27° C)

- Marcar los micropocillos para cada suero de referencia, control y muestra de paciente a ser ensayada en duplicado.

- NOTA: Cubrir los pocillos sin usar con el sellador de placas, sellar en la bolsa de plástico con desecante, y almacenar a 2-8 °C
- Pipetear 0.050 ml (50 ul) del apropiado suero de referencia, control o muestra en los pocillos asignados.
 - Agregar 0.100 ml (100 ul) del reactivo Trazador FT4 a todos los pocillos.
 - Mover suavemente la placa por 20 a 30 segundos para mezclar y cubrir.
 - Incubar 45 minutos a temperatura ambiente.
 - Descartar el contenido de las microplacas por decantación o aspiración. Si se decanta dar un golpecito y secar con papel absorbente.
 - Agregar 350 ul de buffer de lavado (ver preparación de reactivos) decantar (golpear y secar) o aspirar. Repetir 4 veces adicionales para un total de 5 lavados. Se puede usar un lavador manual o automático. Seguir las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si se emplea una pizeta, llenar cada pocillo por inclinación del depósito (evitando formar burbujas) para dispensar la solución de lavado. Decantar la sol. De lavado y repetir el procedimiento 4 veces adicionales.
 - Agregar 0.100 ml (100 ul) de reactivo de trabajo a todos los pocillos (ver Preparación de reactivos). Siempre agregar los reactivos en el mismo orden para minimizar las diferencias en el tiempo de reacción de cada pocillo.
 - Incubar a temperatura ambiente por 5 minutos en oscuridad.
 - Leer las unidades relativas de luz en cada pocillo, por 0.2 – 1.0 segundos, usando un luminómetro de microplacas. Los resultados deberán ser leídos entre los 30 minutos después e agregar la solución de sustrato.

CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio debe correr controles en niveles bajo, medio y alto para poder monitorear el performance de la prueba. Estos controles deben ser trabajados como desconocidos y los valores determinados en cada prueba. Se debe llevar un registro del control de calidad para monitorear el performance de los reactivos. Se deben emplear métodos estadísticos pertinentes. Cada laboratorio individualmente debe establecer sus propios límites de aceptación. Una desviación significativa de los resultados puede indicarnos un cambio no percibido en las condiciones experimentales o la degradación de los reactivos del kit. Se deben usar reactivos frescos para determinar las razones de las variaciones.

RESULTADOS:

Se usa una curva de respuesta de dosis para determinar la concentración de triiodotiroxina libre en la muestra del paciente.

- Registrar el URL (Unidad de Luz Relativa) obtenido en el impresor del lector de microplaca como se indica en el ejemplo 1.
- Plotear las URL para cada suero de referencia versus la concentración de T4 libre correspondiente en pg/ml en un papel lineal gráfico. (no promediar el duplicado de los sueros de referencia antes de plotear)
- Dibujar la curva que mejor se ajusta a través de los puntos ploteados.
- Para determinar la concentración de T4 libre en una muestra desconocida localizar el promedio del URL de cada desconocido en el eje vertical del gráfico, encontrar el punto de intersección en la curva y leer la concentración (en pg/ml) en el eje horizontal del gráfico (los duplicados del desconocido deben ser promediados según se indica) En el siguiente ejemplo el promedio del URL (53513) del desconocido interseca la curva de calibración en la concentración de FT4 de (1.08 ng/dl) (ver la figura 1)

NOTA 1 El software de reducción de datos de computadora designado para las pruebas de quimioluminiscencia también se puede usar para la reducción de datos. Los duplicados del desconocido deben ser promediados como se indica (ver figura 1)

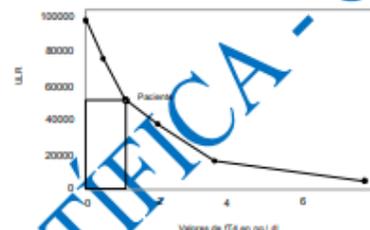
NOTA 2 Monobind puede asistir al laboratorio en la compra e implementación de equipo / software para medir e interpretar datos de quimioluminiscencia.

EJEMPLO 1

Muestra	Pozo #	URL / s (A)	Media URL (B)	Valor (ng/ml)
Cal A	A1	99325	100000	0.00
	B1	100615		
Cal B	C1	78937	90042	1.0
	D1	78403		
Cal C	E1	56549	74761	3.0
	F1	50511		
Cal D	G1	3449	57943	5.0
	H1	35806		
Cal E	A2	18830	43463	8.0
	B2	18526		
Cal F	C2	8191	28138	16.0
	D2	8120		
Control 1	E2	61664	79179	2.45
	F2	59671		
Control 2	G2	38592	37577	1.73
	H2	36563		
Paciente	A3	52742	53513	1.08
	B3	54283		

Los datos presentados en el Ejemplo 1 y Figura 1 es sólo para ilustración y no debe ser utilizado en lugar de una curva dosis-respuesta preparada con cada ensayo. Además, los RLU de los calibradores han sido normalizados a 100,000 RLU's para el calibrador A (mayor salida de luz). Esta conversión minimiza las diferencias causadas por la eficiencia de los distintos instrumentos que se pueden utilizar para medir la producción de luz.

FIGURA 1



PARAMETROS DE CONTROL DE CALIDAD

Para considerar válidos los resultados de los ensayos se deben considerar los siguientes criterios:

- La curva de respuesta debe estar entre los parámetros establecidos.
- Cuatro de seis controles de calidad deben estar dentro de los rangos establecidos

ANÁLISIS DE RIESGO

A. Performance de la prueba

- Es importante que el tiempo de reacción de cada pocillo se mantenga constante para asegurarnos resultados reproducibles.
- El pipeteo de la muestra no se debe extender más allá de 10 minutos para evitar que el ensayo se amontone.
- Muestras altamente lipémicas, hemolizadas o contaminadas no deben ser usadas.
- Si se va a usar más de una placa se recomienda repetir la curva de respuesta de dosis.
- La adición de reactivo inicia la reacción cinética, por lo tanto los reactivos deben ser agregados en la misma secuencia para eliminar cualquier desviación de tiempo durante la reacción.
- Fallas al remover la solución adherida en los pocillos, durante la aspiración o decantación del lavado puede resultar en una pobre replicación y resultados falsos.
- Usar componentes del mismo lote. No mezclar los reactivos de diferentes lotes.

- Un pipeteado preciso, así como seguir los tiempos exactos y temperaturas requeridas son esenciales. Cualquier alteración de las instrucciones de uso de Monobind pueden concluir en resultados imprecisos.
- Se deben aplicar todos los estándares nacionales, regulaciones y leyes así como los procedimientos de las buenas prácticas de laboratorio para asegurarnos un correcto uso de los instrumentos.
- Es importante calibrar todos los equipos Ej. Pipetas, lectores, lavadores y/o los equipos automatizados usados con este kit. Así como también seguir los programas de mantenimiento preventivo.
- Análisis de riesgo – como lo requeridos por la directiva CE 98/79/EC; para este u otros kits hechos por Monobind pueden ser solicitados por email a: monobind@monobind.com

B. Interpretación

- Los resultados de laboratorio sólo son sólo un aspecto para la determinación de la atención al paciente y no debe ser la única base para la terapia, particularmente si el conflicto resultados con otros determinantes.
- Para los resultados de pruebas válidas, los controles adecuados y otros parámetros deben estar dentro de los rangos de la lista y los requisitos de ensayo.
- Si los kits de pruebas se alteran, por ejemplo, si se mezclan partes de diferentes kits, lo que podría producir resultados falsos en las pruebas, o si los resultados son mal interpretados, Monobind no tendrá ninguna responsabilidad
- Si la reducción de datos de la computadora controlada se utiliza para interpretar los resultados de la prueba, es imperativo que los valores previstos para los calibradores caen dentro del 10% de las concentraciones asignadas.
- Si un paciente, por alguna razón, se lee más alto que el informe del calibrador más alto como tales (por ejemplo, > 7,4 ng / dl). No trate de diluir la muestra. TBG variaciones en diferentes matrices no permitirá que la hormona T4 libre para diluir en serie.
- La concentración sérica de tiroxina libre depende de una multiplicidad de factores: la función de la glándula tiroidea y su regulación, la globulina tiroxina (TBG), la concentración y la unión de tiroxina a TBG (3, 4). Por lo tanto, la concentración de tiroxina libre por sí sola no es suficiente para evaluar el estado clínico.
- Los valores séricos de tiroxina libre puede estar elevada en condiciones tales como el embarazo o la administración de anticonceptivos orales.
- Una disminución en los valores de tiroxina libre se encuentra con enfermedades pérdida de proteínas, algunas enfermedades del hígado y la administración de testosterona difenilhidantoína o salicilatos. Un cuadro de medicamentos que interfieren y condiciones, que afectan a los valores de tiroxina libre, ha sido compilada por la revista de la Asociación Americana de Químicos Clínicos.
- La interpretación de FT4 es complicada por una

variedad de medicamentos que pueden afectar a la unión de la T4 a las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas o interferir en su metabolismo a T3.

10. En la enfermedad grave no tiroidea (NTI) la evaluación de la tiroidea es especialmente difícil. Dado que los pacientes en esta categoría pueden sufrir de hipotiroidismo primario concomitante o hipotiroidismo secundario compensatorio. En estos casos una evaluación sensible de TSH del paciente puede ser recomendada. Por favor, ver CG Monobind # 375-300.

11. En condiciones poco comunes asociadas con variaciones extremas en la capacidad de unión de la albúmina de la T4, como hipertiroidismo familiar disalbuminémico (FDH) - evaluación directa de T4 libre puede inducir a error.

12. Anticuerpos circulantes a la T4 y los inhibidores de unión de la hormona puede interferir en el desempeño de la prueba.

13. La heparina se informó de que in vivo e in vitro los efectos sobre los niveles de T4 libre. Las muestras de los pacientes sometidos a tratamiento con heparina deben ser recogidos antes de la administración del anticoagulante.

"NO APLICADO A SCREENING DE RECIEN NACIDOS"

RANGO DE VALORES ESPERADO

Un estudio de la población de adultos eutiroideos se llevó a cabo para determinar los valores esperados para la T4 método AccuLite™ CLIA. La media (R), los valores, las desviaciones estándar (σ) y los rangos esperados ($\pm 2\sigma$). Se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

Valores esperados para FT4 AccuLite CLIA (en ng/dl)

	Adulto	Embarazadas
Media (X):	1.40	1.50
Desviación Estandar:	0.30	0.37
Rangos esperados:	0.8 – 2.0	0.76 – 2.24

Cada laboratorio se aconseja establecer sus propios rangos de poblaciones normales y anormales. Estos rangos son siempre depende de la configuración regional, la población, de laboratorio, la técnica y especificidad del método

CARACTERÍSTICAS DE PERFORMANCE

A. Precisión:

Los ensayos de precisión interno y externo del método AccuLite™ FT4 CLIA se determinó por análisis en tres diferentes niveles de sueros control. El número, los valores medios, desviación estándar (σ) y el coeficiente de variación para cada uno de estos sueros de control se presentan en los cuadros 2 y 3.

Con el fin de validar la precisión dentro de una prueba de T4 libre AccuLite™ CLIA, veinte repeticiones de cada uno de los tres sueros (gamas baja, media y alta de la curva dosis-respuesta) fueron analizadas en el mismo ensayo. Se obtuvo una precisión intra-ensayo de 5.32% a 9.34%.

TABLA 2

Prueba de precisión interno (ng/dl)

	Bajo	Medio	Alto
Número	20	20	20
Media	0.460	1.540	3.144
1 SD	0.043	0.082	0.233
% CV	9.34	5.32	7.09

A fin de validar la precisión inter-ensayo de T4 libre ensayo AccuLite™, un juego en dos ejemplares de cada uno de los tres sueros (baja, media y los rangos altos de la curva dosis-respuesta) fue ensayada en 10 ensayos realizados en un período de seis meses que involucró a cinco conjuntos diferentes de los reactivos y tres técnicos diferentes. Una precisión inter-ensayo de 5.26% a 9.76% se obtuvo.

TABLA 3

Prueba de precisión externo (ng/dl)

	Bajo	Medio	Alto
Número	10	10	10
Media	0.491	1.463	3.227
1 SD	0.048	0.077	0.250
% CV	9.78	5.26	7.75

B. Comparación de método:

La T4 Libre AccuLite™ método CLIA fue comparado con un inmunoensayo enzimático. Las muestras biológicas de las poblaciones de hipotiroidismo, hipertiroidismo eutiroideos y se utilizaron (los valores oscilaron entre 0.11 ng/dl - 5.8 ng/dl). El número total de especímenes fue 108. La ecuación de regresión del cuadrado y el coeficiente de correlación se calcularon para este método en comparación con el ensayo predicado (Tabla 4).

TABLA 4

Análisis de regresión cuadrada

Método	Media
Este método	1.38
Referencia (Y)	1.45
Ecuación	
Y = 0.0727 + 0.987 (X)	

Sólo cantidades pequeñas de bias entre este método y el método de referencia se indican por la cercanía de los valores medios. La ecuación de regresión cuadrada y el coeficiente de correlación indica concordancia excelente entre los métodos.

C. Sensibilidad

Este procedimiento tiene una sensibilidad de 0.03 ng / dl. La sensibilidad se determinó mediante la determinación de la variabilidad de los 0 pg / ml de suero calibrador y el uso de los 2 σ (95% de certeza) estadística para el cálculo de la dosis mínima.

D. Especificidad

La reactividad cruzada del anticuerpo de tiroxina, que se utiliza para T4 libre AccuLite™ CLIA, a las sustancias seleccionadas se evaluó mediante la adición de grandes cantidades de la sustancia que interfería a una muestra de suero. La reactividad cruzada fue calculada derivando un cociente entre la dosis de la sustancia que interfiere con la dosis de tiroxina necesaria para desplazar a la misma cantidad de trazador.

Sustancia	Reactividad cruzada	Concentración
Tiroxina	1.0000	
4-tiroxina	0.9800	10 ug / dl
D 3-yodo tiroxina	0.0150	100 ug / dl
L 3-yodo tiroxina	0.0300	100ug / dl
Yodo tiroxina	0.0001	100 ug / dl
Di yodo tiroxina	0.0001	100 ug / dl
Di yodo tiroxina	0.0001	100 ug / dl
TBG	N/D	40 ug / ml
Albúmina	N/D	40 mg / ml
Fenilbutazona	N/D	10 ug / ml
fenitoína	N/D	40 ug / ml
salicilatos	N/D	500 ug / ml

REFERENCIAS:

- Barker, SB, "Determinación de yodo a las proteínas", Química Biológica Diario 173-175. (1948)
- Chopra, IJ, Salomón, DH, y Ho RS, "Un radioinmunoanálisis de tiroxina", J. Endocrinología Clínica 33, 865. (1971)
- Young, "Efectos de las drogas en pruebas de laboratorio clínico" DS, Pestaner, LC, y Gilberman, U., Química Clínica 21, 3660. (1975)
- Sterling, L., Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de la tiroides, de Cleveland, CRC Press p. 19-51 (1975)
- Halpern, PE y Borden, RW, "anticuerpos

microencapsulado en radioinmunoanálisis. La determinación de tiroxina libre", Química Clínica 25, 1561-1563. (1979)

6. Sijm RM, RN Alsever y MC Rudolph, "Las pruebas de función tiroidea en los pacientes tratados con difenilhidantoína", Clin Chem 21, 1388-1392. (1977)

7. Nelson Jesús Cristo y Wilcox, RB. "Análisis de rendimiento de libre y total de los ensayos de tiroxina". Clin Chem 42, 146-154. (1996)

8. John Midgley, EM. "Directos e indirectos tiroxina libre Métodos de ensayo. Teoría y Práctica". Clin Chem 47, 1353-1363. (2001)

9. Bayer, MF y McDougall, IR. "Radioinmunoanálisis de tiroxina libre en suero: comparación con los hallazgos clínicos y los resultados de las pruebas convencionales de función tiroidea". Clin Chem. 1186-1192. (1980)

10. Anthony, GW, Jackson, RA y otros, "los resultados engañosos de inmunoensayos de tiroxina libre en suero en presencia de factor reumatoide". Clin Chem 43, 957-962. (1997)

11. Wosliat WD, "Un análisis teórico de la distribución de la tiroxina entre los sitios de la globulina transportadora de tiroxina, la tiroidea prealbumina vinculante y albúmina de suero", Res. Com. Chem. Patología, Farmacología, 16, 541-548. (1977)

Versión: 3 112210 ACA: 0383 Gato #: 1275-300

INSTRUMENTOS Y APLICACIONES

Los inmunoensayos de Monobind son productos diseñados para trabajar en ambos ambientes de laboratorio Manual y Automatizado. AccuBind y AccuLite son compatibles con cualquier equipo abierto incluyendo analizadores químicos, lectores y lavadores de microplaca. Podemos tener la aplicación desarrollada para su equipo en particular, visite nuestra página en Internet.

Monobind ofrece varios instrumentos el Impuls 2 Luminómetro CLIA Lector de placa, diseñado mano a mano con nuestros productos y capacidad de 2 puntos de calibración. Visite nuestro sitio en Internet para mayor información.

Anexo 3. Inserto ELISA para detectar Tiroxina (TSH)

1 INTRODUCCIÓN

El **Kit de inmunoensayo enzimático DRG TSH** proporciona los materiales necesarios para la determinación cuantitativa del Tirotrópica (Hormona estimulante del tiroides, TSH) en suero o plasma heparina.

Este ensayo está diseñado solo para diagnóstico *in vitro*.

NO DEBE UTILIZARSE EN EL SCREENING NEONATAL.

2 FUNDAMENTO DEL ENSAYO

El Kit DRG TSH ELISA es un ensayo en fase sólida de inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA), basado en el principio del sándwich.

Los pocillos de las placas están recubiertos con un anticuerpo monoclonal dirigido contra un único foci antigénico en una molécula de TSH. Se incuba una alícuota de una muestra perteneciente a un paciente que contiene TSH endógena en los pocillos recubiertos con el enzima conjugado, que es un anticuerpo anti-TSH conjugado con la peroxidasa endógena. Después de la incubación se lava el conjugado que no se ha unido.

La cantidad de peroxidasa unida es proporcional a la concentración de TSH en la muestra.

Cuando se añade la solución del sustrato de la peroxidasa, la intensidad del color desarrollado es proporcional a la concentración de TSH en la muestra del paciente.

3 PRECAUCIONES

- Este kit es solamente para diagnóstico *in vitro*.
- Por favor, se usa solo la versión válida de la metodología técnica incluido aquí en el kit.
- Para obtener información de las sustancias peligrosas incluidas en el kit por favor mirar las hojas de los datos de seguridad del material.
- Todos los reactivos en este kit de ensayo que contienen suero o plasma humano se han ensayado y confirmado ser negativos para HIV I/II, HBsAg y HCV mediante procedimientos aprobados por la FDA. Sin embargo, todos los reactivos deben ser tratados tanto en su uso como dispensación como potencialmente biopeligrosos.
- Evitar contacto con *Stop Solution* que contiene H₂SO₄ 0,5 M. Puede provocar irritación y quemaduras en la piel.
- Nunca pipetear con la boca y evitar el contacto de los reactivos y las muestras con la piel y con membranas mucosas.
- No fumar, comer, beber o usar cosméticos en áreas donde las muestras o los reactivos del kit están siendo usados.
- Usar guantes de látex cuando se utilicen las muestras y los reactivos. La contaminación microbiana de los reactivos o las muestras puede dar resultados erróneos.
- El manejo debe realizarse de acuerdo a los procedimientos definidos por las guías o regulación nacionales de seguridad de sustancias biopeligrosas.
- No utilizar los reactivos después de su fecha de caducidad que aparece en las etiquetas del kit.
- Todos los volúmenes indicados han de ser realizados de acuerdo con el protocolo. Los resultados óptimos del ensayo se obtienen solo cuando se utilizan pipetas y lectores de microplacas calibrados.
- No mezclar o usar componentes de kits con distinto número de lote. Se recomienda no intercambiar pocillos de distintas placas incluso si son del mismo lote. Los kits pueden haber sido enviados o almacenados bajo diferentes condiciones y las características de unión de las placas pueden resultar diferentes.
- Los compuestos químicos y los reactivos preparados o utilizados han de tratarse como residuos peligrosos de acuerdo con las guías o regulación nacionales de seguridad de sustancias biopeligrosas.
- Las hojas de los datos de seguridad de este producto están disponibles bajo pedido directamente a DRG Instruments GmbH.

4 COMPONENTES DEL KIT

4.1 Componentes del Kit

1. **Microtiterwells** (Placas multipocillo), 12 x 8 tiras separables, 96 pocillos; Pocillos recubiertos con anticuerpo anti-TSH (monoclonal).
2. **Standard (Standard 0 - 5)**, (Estándar), 6 viales, 0,4 mL, listo para usar; Concentraciones: 0 – 0.25 – 0.75 – 2.0 – 5.0 – 15 mIU/L. Los están calibrados según *WHO International Standard parat TSH IRP (81/565)*; Contiene conservante.
3. **Control Low & High**, 2 viales, 0,4 mL, listo para usar; Referir los valores y rangos del control a la etiqueta del vial o a la Hoja de datos QC. Contiene conservante.
4. **Enzyme Conjugate** (Conjugado enzimático), 1 vial, 12 mL, listo para usar, Anticuerpo anti-TSH conjugado con la Peroxidasa de rábano; Contiene conservante sin mercurio.
5. **Substrate Solution** (Solución de sustrato), 1 vial, 12 mL, listo para usar, Tetrametilbencidina (TMB).
6. **Stop Solution** (Solución de parada), 1 vial, 14 mL, listo para usar, contiene 0.5 M H₂SO₄, Evitar el contacto con la Solución de parada. Puede causar irritación y quemaduras en la piel.
7. **Wash Solution** (Solución de lavado), 1 vial, 25 mL (concentrado 40X), ver "Preparación de los Reactivos".

Nota: Se puede solicitar el *Standard 0* para la dilución de la muestra.

4.2 Equipamiento y material requerido pero no provisto

- Lector de microplacas calibrado (450 ± 10 nm) (ej. DRG Instruments Microtiter Plate Reader).
- Micropipetas de precisión variable calibradas.
- Papel absorbente.
- Agua destilada o deionizada
- Temporizador
- Papel a escala, papel para gráficos semilogarítmicos o software de reducción de datos

4.3 Almacenamiento y estabilidad del kit

Cuando se almacena a $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$, los reactivos sin abrir mantienen su reactividad hasta la fecha de caducidad. No utilizar los reactivos más allá de esta fecha.

Los reactivos abiertos han de almacenarse a $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las placas multipocillo han de almacenarse a $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Una vez se ha abierto la bolsa hay que tener cuidado y cerrarla de nuevo.

Los kits abiertos conservan su actividad durante dos meses si se almacenan como se ha descrito arriba.

4.4 Preparación de los Reactivos

Dejar que todos los reactivos y el número requerido de tiras alcancen la temperatura ambiente antes de usarse.

Wash Solution

Mezclar 25 mL de *Wash Solution* concentrada con 975 mL de agua desionizada hasta un volumen final de 1000 mL. La solución del lavado diluida es estable durante 2 semanas a temperatura ambiente.

4.5 Eliminación del Kit

La eliminación del kit debe realizarse de acuerdo con las leyes nacionales. En las hojas de datos de seguridad se proporciona información especial de este producto (ver capítulo 13).

4.6 Kits de ensayo dañados

En caso de que exista cualquier daño severo del kit de ensayo o de sus componentes, ha de informarse por escrito a DRG, no más tarde de una semana después de recibir el kit. No deben utilizarse componentes dañados para llevar a cabo un ensayo. Han de almacenarse hasta que se encuentre una solución. Después de esto, deben ser eliminados de acuerdo con las leyes oficiales.

5 MUESTRAS

En este ensayo pueden usarse suero o plasma heparina.

Para la comparación rigurosa con los valores normales establecidos, se debe obtener una muestra de suero por la mañana en ayunas.

No usar muestras hemolíticas, ictericas o lipémicas.

Tener en cuenta: No deben usarse muestras que contengan acida sódica.

5.1 Toma de muestras

Suero:

Recoger la sangre por punción en la vena (ej. Sarstedt Monovette para el suero), permitir coagulación, y separar el suero por centrifugación a temperatura ambiente. No centrifugar antes de la coagulación completa. Las muestras de pacientes que reciben terapia anticoagulante requieren más tiempo para coagular.

Plasma:

Toda la sangre ha de recogerse en tubos de centrifuga que contengan anticoagulante (Ej. Sarstedt Monovette con una preparación adecuada para el plasma) y centrifugar inmediatamente tras la recogida.

5.2 Almacenamiento de las muestras

Las muestras deben ser tapadas y pueden ser almacenadas hasta 5 días a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes del ensayo.

Las muestras almacenadas por un período de tiempo mas largo (hasta 30 días) han de congelarse sólo una vez a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes del ensayo. Las muestras descongeladas deben invertirse varias veces antes del ensayo.

5.3 Dilución de las muestras

Si en un ensayo inicial, se encuentra una muestra que presenta valores mayores que el estándar mas concentrado, ha de diluirse con *Standard 0* y volver a ensayarse como se describe en el Procedimiento de Ensayo.

Para el cálculo de las concentraciones habrá que tener en cuenta el factor de dilución.

Ejemplo:

- a) dilución 1:10: 10 μL muestra + 90 μL *Standard 0* (mezclar totalmente)
- b) dilución 1:100: 10 μL dilución a) 1:10 + 90 μL *Standard 0* (mezclar totalmente).

6 PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

6.1 Consideraciones generales

- Todos los reactivos y muestras han de estar a temperatura ambiente antes de su uso. Todos los reactivos deben mezclarse sin formar espuma.
- Una vez se ha comenzado el ensayo deben completarse todos los pasos sin interrupción.
- Utilizar puntas de pipeta de plástico nuevas para cada estándar, control o muestra para evitar combinaciones cruzadas.
- La absorbancia es función del tiempo de incubación y la temperatura. Antes de comenzar el ensayo, se recomienda que todos los reactivos estén preparados, tapas removidas, todos los pocillos que se necesiten asegurados en recipiente, etc. Esto asegurará un tiempo similar para cada paso de pipeteo sin que haya interrupciones.
- Como regla general, la reacción enzimática es linealmente proporcional al tiempo y a la temperatura.

6.2 Procedimiento de ensayo

Cada uno debe incluir una curva de estándares.

1. Asegurar el número deseado de pocillos en el recipiente.
2. Dispensar **25 µL** de cada **Standard, Control y muestras con puntas nuevas** en los pocillos adecuados.
3. Incubar durante **10 minutos** a temperatura ambiente.
4. Dispensar **100 µL** de **Enzyme Conjugate** a cada pocillo. Mezclar totalmente durante 10 segundos. Es importante mezclar completamente en este paso.
5. Incubar durante **90 minutos** a temperatura ambiente.
6. Sacudir enérgicamente el contenido de los pocillos. Lavar los pocillos **5 veces** con Wash Solution diluida (300 µL por pocillo). Realizar un golpe seco de los pocillos contra el papel absorbente para eliminar las gotas residuales.
Nota importante:
La sensibilidad y la precisión de este ensayo se ve marcadamente influenciada por la realización correcta del proceso de lavado!
7. Adicionar **100 µL** de **Substrate Solution** a cada pocillo.
8. Incubar durante **20 minutos** a temperatura ambiente.
9. Parar la reacción enzimática mediante la adición de **100 µL** de **Stop Solution** a cada pocillo.
10. Leer la OD a **450 ± 10 nm** con un lector de microplacas **dentro de los 5 minutos** después de la adición de la Stop Solution.

Preferiblemente, la medición de la densidad óptica debe realizarse inmediatamente después de parar la reacción, ya que la OD_{450 nm} puede disminuir con el paso del tiempo.

6.3 Cálculo de los Resultados

1. Calcular los valores de absorbancia media para cada conjunto de estándares, controles y muestras de pacientes.
2. Construir una curva estándar mediante la representación de la absorbancia media obtenida para cada estándar frente a su concentración con el valor de absorbancia en el eje vertical (Y) y la concentración en el eje horizontal (X).
3. Usando el valor de absorbancia media de cada muestra determinar la concentración correspondiente a partir de la curva estándar.
4. Método automatizado: Los resultados en las instrucciones de uso se han calculado automáticamente usando una curva de regresión 4 Parámetros. (4 Parámetros Rodbard o 4 Parámetros Marquardt son los métodos preferidos.) Otras funciones de regresión darán lugar a resultados sensiblemente diferentes.
5. La concentración de las muestras puede leerse directamente de la curva de estándares. Las muestras con concentraciones superiores al mayor estándar han de diluirse. Para el cálculo de las concentraciones hay que tener en cuenta el factor de dilución.

6.3.1 Ejemplo de una Curva Estándar Típica

Los siguientes datos son solamente para la explicación y **no** pueden ser utilizados en lugar de los datos generados en el momento del ensayo.

Estándar	Unidades Ópticas (450 nm)
Standard 0 (0 mIU/L)	0,01
Standard 1 (0,25 mIU/L)	0,04
Standard 2 (0,75 mIU/L)	0,11
Standard 3 (2,0 mIU/L)	0,32
Standard 4 (5,0 mIU/L)	0,81
Standard 5 (15,0 mIU/L)	2,27

7 VALORES ESPERADOS

Se recomienda encarecidamente que cada laboratorio determine sus valores normales e inusuales.

La norma alemana para diagnósticos tiroideos recomienda un rango normal de 0,3 a 4,0 mIU/L.

Un estudio correlativo entre el parámetro TSH del sistema Abbott Architect y el sistema de ensayo TSH EIA-4171 con 70 especímenes muestra un rango normal para el sistema de ensayo TSH EIA-4171 de 0,5 a 5,0 mIU/L (Abbott: de 0,35 a 4,94 mIU/L).

La concentración de tirotrópina en suero depende de múltiples factores: función de la glándula del hipotálamo, función de la glándula tiroidea, y de la capacidad de respuesta de la pituitaria a TRH. Sin embargo, sólo la concentración de tirotrópina no es suficiente para evaluar el estado clínico.

Variaciones génicas o la degradación de TSH intacta en subunidades pueden afectar las características de unión de los anticuerpos e influenciar el resultado final. Estas muestras exhiben normalmente resultados diferentes debido a la reactividad de los anticuerpos implicados.

8 CONTROL DE CALIDAD

Se recomienda usar muestras control de acuerdo con las leyes estatales y federales. El uso de muestras control se recomienda para asegurar la validez diaria de los resultados. Usar controles tanto a niveles normal como patológico. Los controles y los correspondientes resultados del Laboratorio de control de calidad están fijados en el certificado de control de calidad que acompañan al kit. Los valores y los rangos fijados en la hoja del control de calidad se refieren siempre al kit actual y deben usarse para la comparación directa de los resultados.

Es recomendable también hacer uso de programas de Aseguramiento de la Calidad nacionales o internacionales para asegurar la exactitud de los resultados.

Utilizar métodos estadísticos apropiados para el análisis de los valores y tendencia de los controles. Si los resultados del ensayo no se ajustan a los rangos aceptables establecidos en los controles, los resultados obtenidos de los pacientes han de considerarse inválidos.

En este caso, por favor comprobar las siguientes áreas técnicas: Pipeteo y tiempo empleado, fotómetro, fecha de caducidad de los reactivos, condiciones de almacenamiento e incubación, métodos de aspiración y lavado.

Después de comprobar los asuntos arriba mencionado sin encontrar ningún error, contactar con su distribuidor o con DRG directamente.

9 CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO

9.1 Rango dinámico del ensayo

El rango del ensayo se encuentra entre 0,06 – 15 mIU/L

9.2 Especificidad de los Anticuerpos (Reactividad Cruzada)

Consultar el manual de usuario en inglés.

9.3 Sensibilidad Analítica

La sensibilidad analítica se calculó a partir de la media mas dos desviaciones estándar de veinte (20) réplicas del Estándar 0 y resultó ser 0.06 mIU/L.

9.4 Precisión

Consultar el manual de usuario en inglés.

9.5 Recuperación

Consultar el manual de usuario en inglés.

9.6 Linealidad

Consultar el manual de usuario en inglés.

10 LIMITACIONES DE USO

Cualquier manipulación inadecuada de las muestras o modificaciones del ensayo pueden influenciar los resultados.

10.1 Sustancias que pueden interferir

Hemoglobina (hasta 4 mg/mL), Bilirrubina (hasta 0,5 mg/mL) y Triglicéridos (hasta 30 mg/mL) no influyen los resultados del ensayo.

10.2 Interferencias con drogas

Los valores de tirotopina en suero pueden ser elevados por intervención farmacológica. Domperidona, amiodazón, yoduro, fenobarbital, y fenitoína elevan los niveles de TSH. Un descenso de los valores de tirotopina puede ocurrir con la administración de propranolol, metimazol, dopamina y d-troxina (4).

10.3 Efecto Gancho-Dosis-Elevada

No se ha observado efecto gancho en este ensayo hasta 2000 mIU/L de TSH.

11 ASPECTOS LEGALES

11.1 Fiabilidad de los Resultados

El ensayo debe realizarse exactamente de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Mas aún, el usuario debe ajustarse estrictamente a las reglas BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio) o a otros estándares y/o leyes nacionales aplicables. Esto es especialmente relevante para el uso de reactivos control. Es importante incluir siempre, dentro del procedimiento de ensayo, un número suficiente de controles para validar la exactitud y la precisión del ensayo.

Los resultados del ensayo son válidos sólo si todos los controles se encuentran dentro de los rangos especificados y si todos los otros parámetros del ensayo se encuentran dentro de las especificaciones dadas para el ensayo. En caso de alguna duda o inquietud, por favor, contactar con DRG.

11.2 Consecuencias Terapéuticas

Las consecuencias terapéuticas nunca deben basarse sólo en los resultados de laboratorio incluso si todos los resultados del ensayo están de acuerdo con los asuntos fijados en el punto 11.1. Cualquier resultado de laboratorio es solamente una parte del cuadro clínico de un paciente.

Solamente en los casos donde los resultados de laboratorio están en acuerdo con todo el cuadro clínico de un paciente, se pueden derivar consecuencias terapéuticas.

Nunca deben derivarse consecuencias terapéuticas a partir de solamente el resultado obtenido en el ensayo

11.3 Responsabilidad

Cualquier modificación del kit y/o cambio o mezcla de cualquier componente procedentes de kits de lotes diferentes puede afectar negativamente a los resultados esperados y en la validez de todo el test. Esas modificaciones y/o cambios invalidan cualquier reclamación de reposición.

Las reclamaciones emitidas debidas a una mala interpretación de los resultados de laboratorio por parte del comprador referidos al punto 11.2 son también inválidas. A pesar de todo, en el caso de cualquier reclamación, la responsabilidad del fabricante no excede el valor del kit. Cualquier daño provocado al kit durante su transporte no está sujeto a la responsabilidad del fabricante.