

**Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes
en una muestra de población colombiana**

1



**Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes
en una muestra de población colombiana**

Myriam Vanessa Rueda Galvis

Trabajo de grado presentado para optar al título de Especialista en Endocrinología
Clínica y Metabolismo

Director

Carlos Alfonso Builes Barrera Especialista (Esp) **en Endocrinología clínica**

Codirector

Jorge Hernando Donado Gómez Magíster (MSc) **en Epidemiología**

Universidad de Antioquia

Facultad de Medicina

Especialización en Endocrinología Clínica y Metabolismo

Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

2

Cita	Rueda-Galvis MV, Builes-Barrera. CA, Donado-Gomez JH. (1)
Referencia	(1) Rueda-Galvis MV, Builes-Barrera. CA, Donado-Gomez JH Muñoz Zapata L, Martínez Naranjo JA. Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Endocrinología Clínica y Metabolismo, Cohorte XVI.



Biblioteca Médica

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Carlos Alberto Palacios Acosta

Jefe departamento: Carlos Esteban Builes Montaña

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

Dedicado a Dios por ser mi motor. A mi familia y pareja, principal razón de fuerza y apoyo para esta investigación.

Agradecimientos

El presente trabajo representa un gran esfuerzo de todas las personas que apoyaron este proyecto, con especial agradecimiento a mis docentes de Investigación de la Universidad de Antioquia UdeA, al mi asesor clínico con la dirección del Dr. Carlos Alfonso Builes Barrera, igualmente a mi asesor epidemiológico Dr. Jorge Hernando Donado Gómez.

Tabla de contenido

Resumen	8
Abstract	9
Introducción	10
1 Planteamiento del problema	11
1.1 Antecedentes	11
2 Justificación	12
3 Objetivos	13
3.1 Objetivo general	13
3.2 Objetivos específicos	13
4. Problema de investigación	14
6. Marco teórico	15
1. 15	
2. 15	
3. 16	
4. 17	
5. 17	
6. 18	
7. 19	
8. 19	
9. 19	
10. 19	
11. 20	
12. 21	
13. 23	
14. 24	
15. 24	
16. 26	
17. 27	

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

5

18.	27	
19.	28	
20.	29	
21.	30	
22.	30	
23.	31	
24.	33	
7 Metodología		33
3.	34	
5.	34	
1.	34	
2.	34	
6.	34	
1.	34	
7.	36	
8.	36	
9.	36	
11.	39	
12.	39	
8 Resultados		39
Características de base		40
Hormona estimulante de tiroides (TSH)		41
Tiroxina libre (T4L)		41
Análisis exploratorio		42
9 Discusión		44
10 Conclusiones		47
11 Recomendaciones		48
12. Referencias		49
Anexos		58
Publicaciones y póster		83

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

6

Lista de tablas

TABLA 1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO	18
TABLA 2. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL HIPOTIROIDISMO MANIFIESTO	27
TABLA 3. CONDICIONES DE ALTO RIESGO PARA PADECER HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO	30
TABLA 4. RESUMEN DE ESTUDIOS POBLACIONALES QUE HAN CALCULADO INTERVALOS DE REFERENCIA DE TSH Y T4L	33
TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE BASE DE LA MUESTRA DE GESTANTES.	40

Lista de figuras

FIGURA 1 TRATAMIENTO PROPUESTO DEL HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO	29
FIGURA 2 ESQUEMA DE PROCESO DE INCLUSIÓN Y SELECCIÓN DE REGISTROS A SER ANALIZADOS	39
FIGURA 3 COMPORTAMIENTO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE TSH Y TIROXINA LIBRE SEGÚN EL TRIMESTRE	42
FIGURA 4 COMPARACIÓN DE MEDIAS DE TSH DE PRIMER RESPECTO SEGUNDO/TERCER TRIMESTRE.	43
FIGURA 5 COMPARACIÓN DE MEDIAS DE T4L DE PRIMER RESPECTO SEGUNDO/TERCER TRIMESTRE.	43

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

7

Siglas, acrónimos y abreviaturas

ATA	American Thyroid Association
Anti TPO	Anticuerpos antiperoxidasa
β hCG	Hormona gonadotropina coriónica
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ERIC	Education Resources Information Center
ETA	European Thyroid Association
Esp.	Especialista
MSc	Magister Scientiae
TSH	Tirotropina/Hormona estimulante de tiroides/Hormona tiroestimulante
T4L	Tiroxina libre
UdeA	Universidad de Antioquia

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

8

Resumen

Introducción: El embarazo condiciona múltiples cambios hormonales del eje tiroideo, conllevando a posibles trastornos hormonales, que pueden estar en relación a desenlaces materno fetales adversos. Asociaciones internacionales recomiendan niveles TSH normales de 0.1 a 4 mUI/L, sin embargo, estos niveles pueden variar según la raza, ubicación geográfica o suficiencia de yodo, entre otras.

Objetivo: Determinar el intervalo de referencia de la TSH y T4L en gestantes colombianas.

Materiales y métodos: Estudio observacional de corte transversal. Se analizó un registro de 729 gestantes colombianas, con niveles de β hCG, TSH y T4L, tomados de manera concurrente. Se excluyeron mujeres con historia reportada de enfermedad tiroidea, reemplazo con hormona tiroidea o presencia de Anti TPO positivo. Se calculó el intervalo de referencia según recomendaciones (CLSI/IFCC) C28 A3- Nov 2008, para el primer trimestre y segundo/tercer trimestre de gestación.

Resultados: La mediana de edad para el estudio fue de 32.29 años (DE 5.58), los intervalos de referencia fueron para TSH de 0.37- 4.84mUI/L y T4L: 0.64- 1.11ng/dL en el primer trimestre, y de TSH 0.33- 4.56 mUI/L y T4L: 0.60- 1.12 ng/dL en segundo/tercer trimestre. Sin diferencias significativas entre trimestres.

Conclusiones: Reportamos el primer estudio de intervalos de referencia de TSH y T4L en gestantes de Colombia, nuestros hallazgos sugieren niveles superiores a los sugeridos por guías internacionales, lo que podría estar en relación con un sobre diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo en nuestras gestantes.

Palabras clave: Embarazo, hipotiroidismo, valores de referencia, tiroxina, tirotropina.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

9

Abstract

Introduction: Pregnancy conditions multiple hormonal changes of the thyroid axis, leading to possible hormonal disorders, which may be related to adverse maternal-fetal outcomes. International associations recommend normal TSH levels of 0.1 to 4 mIU/mL, however these levels may vary depending on race, geographic location, iodine sufficiency, among others.

Objective: To determine the reference interval of TSH and FT4 in Colombian pregnant women.

Materials and methods: Cross-sectional observational study. A registry of 729 Colombian pregnant women was analyzed, with levels of β hCG, TSH and FT4, taken concurrently. Women with a known history of thyroid disease, thyroid hormone replacement or positive anti-TPO were excluded. The reference interval was calculated according to recommendations (CLSI/IFCC) C28 A3-Nov 2008, for the first trimester and second/third trimester of pregnancy.

Results: The median age for the study was 32.29 years (SD 5.58), the reference intervals were for TSH 0.37-4.84mIU/mL and FT4: 0.64-1.11ng/dL in the first trimester, and for TSH 0.33 - 4.56 mIU/mL and FT4: 0.60-1.12 ng/dL in the second/third trimester. No significant differences between quarters.

Conclusions: We report the first study of reference intervals of TSH and FT4 in pregnant women in Colombia, our findings suggest levels higher than those suggested by international guidelines, which could be related to an over diagnosis and treatment of hypothyroidism in our pregnant women.

Keywords: Pregnancy, hypothyroidism, reference values, thyroxine, TSH, thyrotropin.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

10

Introducción

El embarazo condiciona cambios fisiológicos de la glándula tiroidea materna, aumentando los requerimientos de yodo y la producción de hormonas tiroideas. Durante el primer trimestre el incremento de la hormona gonadotropina coriónica (hCG), se correlaciona con niveles reducidos de hormona estimulante de tiroides (TSH), dada por el estímulo cruzado de la hCG sobre el receptor de TSH en la glándula tiroidea, mediada por su subunidad α ; cuando la hCG está en su nivel máximo hacia la semana 11, se estima que la TSH está en su nivel mínimo (1–3).

La falta de conocimiento respecto a la fisiología y comportamiento local de la función tiroidea en el embarazo y comportamiento conlleva múltiples retos, dada la dificultad para diagnóstico, seguimiento y tratamiento. La alteración en la hormona tiroidea se ha relacionado a múltiples complicaciones, entre las que se incluyen: parto pre término, aborto espontáneo, mortalidad fetal, retraso de crecimiento intrauterino, entre otros (1–3).

Diferentes sociedades han concebido que estos cambios fisiológicos y sus consecuencias llevan a la necesidad de definir rangos específicos durante el embarazo.

The American Thyroid Association (ATA) y The European Thyroid Association (ETA) recomiendan que los niveles de hormona tiroidea deben ser definidos por rango de trimestre de embarazo y debe ser separado por regiones; considerando el efecto étnico y geográfico que influye en la variación de las hormonas tiroideas (4,5).

Con el advenimiento de nuevos estudios, la ATA aumentó el límite superior de TSH hasta 4 mUI/L, con la recomendación particular de tener valores específicos para cada población (4). Estudios previos han determinado valores de TSH en diferentes poblaciones de Brasil 0.14-3.68 mUI/L, Suiza 0.08-2.82 mUI/L e India 0.09-6.65 mUI/L(4,6,7). Estos valores son diferentes a los recomendados por la ATA, generando dificultad en el diagnóstico de las alteraciones tiroideas durante el embarazo (8). Debido a la falta de disponibilidad de datos de intervalos de referencia en mujeres colombianas, se realizó este estudio para establecer intervalos de referencia de la TSH y T4L (tiroxina) en mujeres embarazadas sanas.

1 Planteamiento del problema

Es bien conocido que las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo conllevan a múltiples complicaciones principalmente fetales, aunque también se han descrito complicaciones maternas como la preeclampsia. Las cuales pueden, si no se tratan de manera correcta, conllevar a la muerte perinatal o materna. Incluso el hipotiroidismo subclínico en presencia o ausencia de anticuerpos anti tiroideos se ha sugerido como factor de riesgo para desenlaces adversos en la gestación.

La ATA publicó en 2017 el tratamiento de enfermedad tiroidea durante el embarazo. Con una diferencia sustancial en esas guías respecto a las publicadas previamente por la misma sociedad en 2011, las directrices recomiendan el uso de rangos de referencia específicos por trimestre basados en la población para la TSH sérica derivados de la evaluación de datos de la población local.

Considerando las diferencias en los rangos de referencia de TSH en varios estudios que evalúan distintas poblaciones y las recomendaciones para el uso de rangos de referencia de embarazo específicos en diferentes regiones geográficas. Además de la ocurrencia informada de complicaciones adversas del embarazo en relación con el nivel de TSH durante el embarazo. En Colombia no se han estudiado los valores de referencia de la población gestante, obligando al clínico a tomar decisiones basados en datos extrapolados de otras poblaciones. A partir de estos datos, propusimos este estudio con el objetivo de establecer un rango de referencia de TSH sérica en una población colombiana, evaluando una muestra de gestantes en las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga.

1.1 Antecedentes

Existe variación sustancial en los niveles de las diferentes poblaciones alrededor del mundo, en base a estos las recomendaciones del 2017 de la guía ATA fueron cambiadas. Estos dependen de la etnia, ubicación geográfica, índice de masa corporal y niveles de anticuerpos tiroideos Anti TPO. En la **tabla 4** se recopilan los trabajos que se han desarrollado al respecto, donde se incluyen muestras de más de 500 participantes en estudios retrospectivos y prospectivos. Con hallazgos que muestran la marcada heterogeneidad de los resultados, reafirmando lo propuesto en la asociación americana de tiroides desde el 2017.

Intervalos de referencia: Este es un término desarrollado por Gräsbeck y Saris a finales de los años sesenta y presentado en un congreso en Helsinki en 1969, teniendo en cuenta que la vitamina B₁₂ no tenía una distribución Gaussiana, por lo que requería una conversión logarítmica para ajustarse a una distribución normal (94).

Los intervalos de referencia permiten comparar el valor observado en una medición con unos valores de referencia en una población bien definida de individuos (población concreta), facilitando la comparación de resultados. Se determinan en una población

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

12

saludable (intervalos de referencia biológicos o fisiológicos), como en el embarazo; su valor dependerá de la población seleccionada (95,96).

Los individuos de referencia, constituyen una población de referencia, de la cual se selecciona una muestra de referencia en la que se determinan los valores de referencia, que se presentan con una distribución de referencia, de la que se calculan unos límites de referencia que definen los intervalos de referencia. Es entonces un intervalo de referencia es el intervalo comprendido entre, y que incluye, a dos límites de referencia; que son valores derivados de la distribución de resultados obtenida a partir de una muestra de la población de referencia (95,96).

2 Justificación

Diferentes sociedades a nivel global como *The American Thyroid Association* (ATA) y *The European Thyroid Association* (ETA) recomiendan que los niveles de hormona tiroidea deben ser definidos por rango de trimestre de embarazo y debe ser separado por regiones; considerando el efecto étnico y geográfico que influye en la variación de las hormonas tiroideas (4,5).

En Colombia no existen estudios poblacionales que determinen los niveles de hormonas tiroideas y su fluctuación a lo largo del embarazo, por lo tanto no tenemos valores específicos para nuestra población, teniendo que adaptar los valores internacionales como propios.

Sin embargo, estudios de regiones cercanas como México, Brasil y Chile (6), han demostrado niveles de TSH diferentes a los propuestos, generando entonces problemas con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la función tiroidea durante el embarazo, incurriendo posiblemente en tratamientos inadecuados.

Dada la ausencia de datos de intervalos de referencia en mujeres colombianas, se realizó este estudio con el fin de conocer los intervalos de referencia de la TSH y T4L (tiroxina) en mujeres embarazadas sanas en Colombia.

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar los rangos de referencia de hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre (T4L), obtenidos en una cohorte de gestantes en la ciudad de Medellín, Bogotá y Bucaramanga.

3.2 Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas (edad, ciudad y trimestre de gestación) de las mujeres a las que se les realizó medición de TSH y T4L durante su gestación.
2. Identificar los rangos de referencia de TSH y T4L y su variación normal en el primer trimestre de embarazo
3. Identificar los rangos de referencia de TSH y T4L y su variación normal en el segundo/tercer trimestre de embarazo

4. Problema de investigación

Es bien conocido el aumento de la morbimortalidad materno fetal en población con alteración de la función tiroidea durante la gestación. Se han reconocido múltiples factores que influyen en estos niveles hormonales, que van desde la raza, la etnia, ubicación geográfica, la suficiencia y consumo de yodo en la población, la edad materna y los niveles de anticuerpos tiroideos circulantes, entre otros. Lo que finalmente lleva a diferentes niveles hormonales en la población gestante dependiente de esas variables.

Actualmente, se conocen lineamientos internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea en el embarazo principalmente recomendados por la ATA y ETA, pero dada la alta variabilidad poblacional de niveles de TSH en gestantes se deben establecer intervalos de referencia para cada, que ayudan al adecuado diagnóstico y tratamiento de esta patología en el embarazo; por lo cual, es fundamental conocer su comportamiento para evitar diagnósticos y tratamientos hormonales inadecuados.

Diferentes poblaciones han sido evaluadas previamente, con grandes estudios alrededor del mundo en zonas como China, Estados Unidos, Rusia e incluso poblaciones como Chile, Brasil y México, encontrando niveles diferentes de TSH a los propuestos por las guías internacionales. Así, es necesario conocer el comportamiento de la función tiroidea en nuestra población gestante colombiana.

6. Marco teórico

1. Generalidades:

La hormona tiroidea es fundamental para el desarrollo normal del infante, y el mantenimiento de la salud del adulto. Múltiples cambios a nivel hormonal ocurren en la mujer embarazada y pueden impactar en el desarrollo de un embarazo sano (2).

La gestación en mujeres sanas genera grandes cambios en la tiroides, se estima un crecimiento promedio del 10 al 40% de la glándula tiroides, con un incremento asociado de la producción de hormonas tiroideas hasta del 50% (asociado a un aumento en la necesidad de yodo para su producción) (4,8).

En las últimas décadas existe evidencia de que la disfunción tiroidea es el trastorno endocrino más prevalente durante el embarazo, 0.2% para el caso de la enfermedad de Graves y hasta el 3% para el hipotiroidismo (9).

El crecimiento y desarrollo del feto es dependiente de la función tiroidea materna hasta mediados del embarazo (semana 16 a 20), donde el feto inicia su propia producción hormonal, de ahí la importancia de una adecuada homeostasis hormonal de la gestante (1).

Tanto la función tiroidea de la madre como la del feto juegan un papel fundamental, la de la madre en el desarrollo temprano de la gestación con un aporte progresivo fetal en las fases tardías (2).

La teoría de la programación fetal sugiere que una disfunción tiroidea materna puede acarrear desórdenes del neurodesarrollo y en tejidos no neuronales dada la amplia expresión de receptor de hormona tiroidea y la dependencia del feto de las hormonas maternas (2).

2. Fisiología de la tiroides en el embarazo:

Para comprender los cambios en las hormonas tiroideas durante el embarazo debemos comprender la fisiología del embarazo y los ajustes hormonales tiroideos que la acompañan. Principalmente aumento de globulina transportadora de tiroxina (TBG) y estimulación del receptor de tirotropina mediado por la gonadotropina coriónica humana (2).

Se genera una demanda de hormona tiroidea lo que conlleva a un incremento en la producción de tiroxina, hasta en un 50% con el fin de mantener el estado eutiroideo. Esto solo puede ser logrado en condiciones de suficiencia de yodo y ausencia de proceso autoinmune tiroideo (10) (**Tabla 1**).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

16

Tabla 1. Cambios fisiológicos en el embarazo

Sustancia	Efecto
Globulina fijadora de hormona tiroidea	Aumento
Albúmina	Disminuye
β hCG	Aumenta (Estimula la glándula tiroides)
Hormonas tiroideas	Aumento
Desyodinasas	D1: Disminuye actividad D2: Se mantiene D3: Aumento de expresión placentaria
Yodo renal	Aclaramiento incrementado
Tiroglobulina	Aumento después de la semana 20

Nota: β hCG: Gonadotropina coriónica humana, D: Desyodinasa

3. Globulina fijadora de tiroxina

La globulina fijadora de tiroxina (TGB) es una glicoproteína de 54 kDa sintetizada a nivel hepático, como una cadena polipeptídica de 415 aminoácidos, con un sitio de unión único a la yodotironina, con una especificidad mayor para la T4 que para la T3 (2).

Las hormonas tiroideas son transportadas en el torrente sanguíneo por la TGB, transtiretina y albúmina (11). La producción de globulina fijadora de tiroxina TGB puede ser modificada por niveles de estrógeno, corticosteroides o insuficiencia hepática.

El embarazo es un estado hiperestrogenemia, donde el exceso de estrógeno provoca un aumento de la producción de TGB, además de favorecer la sialilación de la misma, lo que disminuye la depuración global de la proteína transportadora generando una duplicación de los niveles TGB disponible.

El exceso de TGB ocasiona una mayor unión de tiroxina, disminuyendo así la cantidad de hormona tiroidea libre disponible, aumentando la cantidad de hormonas tiroideas totales, esto desencadena una mayor producción de TSH (10). Para mantener las concentraciones adecuadas de hormona libre, se debe aumentar la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3).

Los niveles de hormonas tiroideas totales aumentan aproximadamente un 50% antes de la semana 20 del embarazo, momento en el que se estabiliza, en parte gracias a la maduración progresiva del eje hipotálamo-hipófisis- tiroideo fetal (12).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

17

Esto se manifiesta con una concentración de T4 total está incrementada en el primer trimestre (debido al aumento de TGB), con posterior disminución en el segundo y tercer trimestre, lo cual impacta de manera consecutiva en aumento de los niveles de TSH durante la fase tardía del embarazo (10,13).

4. Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana es elaborada en el sincitiotrofoblasto, ovarios y testículos. Su función al inicio del embarazo es un efecto trófico sobre el cuerpo lúteo, para mantener la producción de progesterona, hasta que la placenta sea capaz de sintetizar (14).

La β hCG es una glicoproteína (de la misma familia de la TSH) con una subunidad alfa común para la hormona tiroestimulante (TSH), hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), pero con una subunidad beta única. De modo que la β hCG es capaz de estimular de manera débil la producción de hormona tiroidea, al unirse a su receptor en la glándula tiroides (3).

Los niveles de β hCG aumentan progresivamente después de la fertilización con un pico de sus niveles hacia la semana 12 de gestación, generando incrementos en los niveles de T4 y T3 totales, y niveles libres en menor proporción, así como disminución consecuente de los niveles de TSH (3). Incluso en los casos de exceso de β hCG (hiperémesis gravídica, embarazo múltiple) la TSH puede llegar a suprimirse, con niveles de tiroxina libre (T4L) elevadas, generando un hipertiroidismo que habitualmente es transitorio hasta en el 20% de los embarazos (15). Después de la semana 12 los niveles de β hCG tienden a disminuir, alcanzando una meseta durante el resto de la gestación.

Los niveles de TSH, son entonces regulados en el embarazo por la disponibilidad de hormonas tiroideas circulantes, pero también por los niveles de β hCG. Por su parte, los niveles de T4 libre reflejan la carga de hormona disponible en la madre y el feto, la cual a diferencia de la TSH no está influenciada por la β hCG si no por la saturación de yodo y duración del embarazo.

5. Yodotironina desyodinasas

La disponibilidad de hormonas tiroideas en el feto no depende solo de la transferencia placentaria y la producción por la glándula tiroidea fetal, también dependen del metabolismo periférico. Es por eso que las desyodinasas son esenciales en la homeostasis hormonal fetal (10).

Estas son enzimas óxido reductasas humanas deben ser diferenciadas de las yodotironinas desyodinasas (D1, D2 y D3). Son importantes en la activación de la hormona tiroidea al permitir el paso de T4 a T3 (hormona con actividad biológica a nivel nuclear de la mayoría de las células del cuerpo humano). Su actividad está regulada principalmente por la disponibilidad de T3 (10).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

18

Se conocen como selenio enzimas, la D1 por su parte cataliza la conversión periférica de T4 a T3 e inactiva los conjugados sulfatados de T4. La D2 (enzima activadora) ubicada en el retículo endoplásmico cataliza la conversión de T4 a T3 a nivel citoplasmático y la D3 (enzima desactivadora) previene la activación de T4 al convertirla en T3r (T3 reversa) (16).

Adicionalmente las desyodinasas pueden modificar la señalización de las hormonas tiroideas a nivel celular para regular las concentraciones de T3 citoplasmática y saturación de los receptores de hormonas tiroideas (dependiendo de los niveles circulantes). Durante la gestación la expresión de desyodinasas cambia. La actividad de D1 disminuye en el embarazo, como consecuencia los niveles de T3 en el feto son bajos, mientras que los niveles de T3r y T3 sulfatada están incrementados. No se conoce hasta la fecha la utilidad biológica de mantener niveles de T3 fetales bajos (17).

La D3 es la que predomina al inicio de la gestación, y la D2 durante el primer trimestre (11). Estas se encuentran en el cerebro fetal desde etapas tempranas de la gestación (semana 7). Son las enzimas presentes en el feto, y juegan un rol importante al definir la cantidad de T3 disponible en cerebro y pituitaria fetal.

Durante el embarazo las proteínas transportadoras como la transtirretina y la albúmina, en conjunto con la α -1-antitripsina y la glicoproteína b-1-ácida, se secretan de manera continua al torrente materno fetal.

Estas proteínas se encargan de regular el microambiente placentario para favorecer el paso de hormonas tiroideas a la circulación fetal. La transtirretina por su parte disminuye la desyodación de las hormonas tiroideas, lo que permite un paso elevado de hormonas tiroideas a la circulación fetal (11).

Para proteger al feto de la exposición hormonal inapropiada de hormonas tiroideas que pueden llegar a través de la placenta, líquido amniótico y cordón umbilical es esencial la expresión ubicua de desyodinasas en el feto (18). Esto se logra con la expresión clave de D3 placentaria que protege al feto contra el exceso de exposición de T4 de origen materno.

A pesar de los niveles bajos de T3 circulante, en el cerebro fetal se logran niveles del 80% de un producto de 26 semanas. De modo que la relación entre las desyodinasas del feto y la placenta tratan de mantener niveles circulantes bajos de T3, sin embargo, el cerebro fetal desarrolla mecanismos para mantener T3 óptimos para el desarrollo neurológico normal (19).

6. Aclaramiento renal de yodo.

El embarazo incrementa la filtración glomerular ocasionando que se aumente el aclaramiento renal de yodo. Esto favorece una menor disponibilidad de yodo circulante para la formación de hormonas tiroideas, lo que lleva a un mayor riesgo de hipotiroidismo

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

19

y bocio durante el embarazo (20).

7. Symporter de yodo

En los tirocitos existe un simportador de yoduro de sodio que favorece la captura de iones, además de la existencia de la pendrina para la posterior liberación del ion al folículo tiroideo, favoreciendo la síntesis hormonal.

El transportador de yodo también tiene una función importante en el embarazo, en la placenta se expresa un simportador de yoduro y la pendrina (similar a lo que sucede en los tirocitos), lo que permite el transporte de yodo de la madre a la circulación fetal (20).

8. Transporte de hormonas tiroideas

Durante el embarazo las hormonas tiroideas, al igual que en cualquier otro tejido diana requiere transportadores de membrana para el desplazamiento hormonal hasta el núcleo. La placenta expresa múltiples transportadores de membrana que favorecen el intercambio materno placentario de hormonas tiroideas, principalmente durante las primeras semanas de gestación (21). Se ha descrito la presencia de LAT1, LAT2, MCT8, MCT10, Oaspla2 y Oar P4a1, como los principales involucrados (21).

9. Tiroglobulinas

La tiroglobulina (Tg) es una proteína de almacenamiento tiroideo y precursor de la síntesis de T3 y T4. Los estados de deficiencia de yodo, con bocio incrementan la liberación de la proteína a la sangre, generando una correlación positiva entre los niveles de Tg y el volumen tiroideo. Habitualmente se eleva durante el embarazo y se ha asociado positivamente con el volumen incrementado de la glándula y el bocio del embarazo (15% de los casos) (22).

Esta proteína tiende a incrementar hacia la mitad del embarazo y aún más cerca de las 36 semanas de gestación, retornando a sus valores normales en el posparto (23). Se ha intentado usar las mediciones de Tg como un marcador materno de deficiencia de yodo, sin embargo, los resultados de su medición tienen alta variabilidad entre los ensayos y están influenciados por la edad y el método de medición, limitando su utilidad (10).

10. Fisiología de la tiroides del feto:

Las hormonas tiroideas en el feto son fundamentales para el desarrollo temprano del cerebro, crecimiento somático y maduración ósea. Es importante para la supervivencia y diferenciación celular, la homeostasis celular y la regulación metabólica dentro de múltiples tipos de tejidos y órganos (24).

Existen dos fuentes importantes de hormonas tiroideas en la gestación, la primera la glándula tiroidea materna y la segunda la glándula fetal en maduración. Las cuales dependen de la ingesta adecuada y suficiente de yodo (10).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

20

La T4 materna es especialmente importante en la primera mitad del embarazo, cuando el feto aún no produce hormona, y la disponibilidad va depender del paso a través de la placenta como se describió con anterioridad (20).

La maduración de la función tiroidea fetal incluye un complejo proceso que implica la organogénesis, maduración del eje hipotálamo, hipófisis, tiroides, así como el metabolismo hormonal.

La glándula tiroides se desarrolla a partir del piso de la faringe primitiva y la cuarta bolsa faríngea. Este proceso es completado entre la semana 12 a 14 de gestación. En esta etapa, se pueden ver pequeños precursores de folículos, tiroglobulina (Tg) en los espacios foliculares. Entre la semana 10-12 de la gestación se expresa por primera vez la TSH fetal, y la glándula tiroidea fetal inicia la concentración de yodo y la síntesis de yodotironinas. Sin embargo, es hasta la semana 20 de gestación que se sintetiza la hormona. A partir de ese momento incrementa progresivamente la hormona tiroidea (25).

Las hormonas tiroideas se detectan en el suero fetal desde las 11 a 12 semanas de gestación y se pueden medir tanto T4 como T3. Sin embargo, es probable que una fracción de las hormonas detectables en esta etapa temprana sea aportada por la madre a través de la transferencia transplacentaria (26).

Al finalizar la gestación el feto tiene una producción independiente de hormona tiroidea y su concentración varía sustancialmente de la materna, con niveles de TSH más altos, T4L más bajas, y T3 alrededor de la mitad respecto a la materna (10).

En el nacimiento inmediato se aumentan exageradamente los niveles de TSH hasta valores de 50 mUI/L los cuales posteriormente descienden alrededor de 10 al segundo día del nacimiento, con aumentos de T3 y T4 por encima de los valores fisiológicos del adulto (25).

11. Consumo de yodo y embarazo:

Como se describió previamente, el aumento del aclaramiento renal del yodo y la mayor producción de T4 de origen materno (hasta en un 50%) durante el embarazo conlleva a la necesidad de aumento de consumo de yodo proveniente de la dieta (10).

Dentro de las recomendaciones mundiales: La organización mundial de la salud (OMS) recomienda el consumo de mínimo 250 mcg de yodo al día durante el embarazo y la lactancia. La cantidad máxima tolerable de ingesta de yodo en mujeres embarazadas es de 600 a 1100 mcg al día (27,28). Además, mantener niveles urinarios de yodo durante el embarazo alrededor de 149- 249 ug/L, asociado a niveles óptimos de consumo (29).

En Colombia desde 1992 el Ministerio de salud en Colombia crea un comité con el propósito de establecer la deficiencia dietaria de yodo y a partir de 1994 se reglamentó las funciones del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), que asumió el desarrollo del programa nacional de control de calidad de la sal. Desde

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

21

1996 entonces se expidió registro sanitario y las condiciones sanitarias de producción, empaque, comercialización y control de la sal, clasificada como alimento con necesidad de yoduro en proporción de 50- 100 partes por millón (30,31).

El monitoreo regular de yodo es importante para mantener la suficiencia de yodo, primordialmente en el embarazo, debido a la falta de políticas de yodación, control inadecuado de estas políticas, ó disminución en el uso de la sal en muchos países se ha disminuido la cantidad de yodo proveniente de la dieta (32). Las estadísticas nacionales en Colombia reportadas en las encuestas nacionales de nutrición reportan suficiencia de yodo, con una mediana de 354 mcg/L, para el año 2013- 2014 (33), por lo que es poco probable que se presente una deficiencia de yodo durante el embarazo, y no existe una recomendación de suplementación de yodo adicional durante la gestación.

12. Anticuerpos antitiroideos, autoinmunidad y embarazo:

El estado de embarazo, es una situación fisiológica que obliga a la generación de inmunotolerancia en la madre para lograr una inmunosupresión parcial que no rechace los antígenos fetales y permita el mantenimiento del mismo (34).

La respuesta inmune materna en forma de inmunosupresión evita el rechazo del embarazo. Estado en el que se presenta incremento en células T reguladoras y citosinas circulantes (35), habitualmente asociada a un desequilibrio entre la inmunidad Th1 y Th2, las células Th17 y las células T reguladoras (36), la complejidad de la relación madre feto aún está en exploración sin embargo un desequilibrio en esta es quizá la causa más frecuente de abortos espontáneos (10).

En el embarazo ocurren cambios que conllevan a la tolerancia inmunológica fetal, el cambio primordial es la expresión diferente de HLA, las células trofoblásticas no expresan el antígeno mayor de histocompatibilidad (MHC), MHC I y II, pero expresan el Ib (HLA-E, HLA-G), este se encarga de generar una inhibición de la natural killers y CD8⁺. Además, se genera la inhibición de la activación del complemento y apoptosis de células T activadas mediado por Fas ligando y expresión de Ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF- α , así como un cambio hacia la respuesta inmune Th2 (linfocito T helper 2), debido al aumento de la secreción de estrógenos y progesterona (10,37).

Los estados de autoinmunidad tiroidea se desarrollan habitualmente por falla a la tolerancia de las células B y T a los autoantígenos (37), lo cual genera una respuesta humoral y celular que termina afectando el tejido glandular.

La autoinmunidad de la tiroides ha sido relacionada con 4 grupos de genes: Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), sobre todo polimorfismos región HLA I y HLA II. También los genes encargados de la respuesta de activación (CTLA-4) e inactivación (PTPN22) las células T. El grupo que influencia otras partes de la respuesta inmune (pej CD 40 y CD26) que activan las células B presentadoras de antígenos y las natural killers. Finalmente, los auto antígenos tiroideos que determinan la especificidad tisular como los genes que codifican receptor de TSH y tirosinasa (37).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

22

En estado de gestación es común la expresión de autoinmunidad tiroidea, como anticuerpos contra la peroxidasa (Anti TPO) y antitiroglobulinas (Anti Tg), se han reportado prevalencias de entre 5.1 -12.4% en países con suficiencia de yodo (38,39).

Se ha estudiado ampliamente la relación entre elevación de Anti TPO y los riesgos materno fetales, con buena evidencia a favor de la disfunción tiroidea materna posparto (9).

Los mecanismos propuestos por medio del cual los anticuerpos se relacionan con desenlaces adversos parecen ser tres: 1) Niveles tiroideos bajos, que pasan desapercibidos en las primeras semanas del embarazo, 2) pérdida de la tolerancia inmunológica de la madre al feto y 3) aumento de la presencia de autoanticuerpos a mayor edad (10).

El principal riesgo está dado por el desarrollo de hipotiridismo manifiesto en el embarazo y posparto; por tanto, se justifica una vigilancia activa de la TSH en estas gestantes (10,40,41).

Existe una relación demostrada entre la pérdida temprana del embarazo (antes de las 20 semanas) y la autoinmunidad en mujeres eutiroideas, con tasas de hasta el 36% en aquellas con expresión de Anti TPO, independiente de los niveles de TSH (42,43). El Meta análisis realizado por Thangaratinam et al. demostró que la presencia de Anti TPO o AntiTg, se asocia con tasas más altas de aborto, posteriormente corroborado por otros autores, con evidencia a favor de esta relación (44–46).

Los resultados de estudios para demostrar la relación entre la presencia de anticuerpos tiroideos y el parto pretérmino tienen algo de evidencia conflictiva, con algunos que no encontraron relación alguna (47,48). Pero hay evidencia fuerte a favor de el parto antes de la semana 37 y los niveles de anticuerpos (23,46,49) . En el meta análisis de He et al, con 35.467 pacientes se halló un riesgo relativo de 1.41, (IC 95%; 7.93- 18.7) (50), muy similar a los hallazgos en el estudio de Negro y colaboradores (51).

Lo mismo sucede con el desarrollo cognitivo fetal, tamaño cerebral, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, sin llegar a resultados concluyentes (52–54).

Se ha documentado que las mujeres eutiroideas con Anti TPO y/o Anti Tg tienen mayores incrementos de TSH a lo largo de la gestación, con hasta 19% con niveles elevados al momento del parto (41), por lo cual se sugiere una mayor vigilancia en este grupo de mujeres, por lo cual se recomienda una medición al inicio del embarazo y mensualmente hasta la mitad del mismo (4).

Sin embargo no existe una recomendación respecto al tamizaje de Anti TPO o Anti Tg en el embarazo, dada la heterogeneidad de resultados que dependen del tipo de laboratorio y trimestre de gestación (55), así como evidencia conflictiva en relación al nivel de elevación de los anticuerpos y su desenlace materno fetal (56).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

23

Existe a la fecha evidencia insuficiente para ofrecer terapia con levotiroxina como mecanismo para evitar los desenlaces adversos en materno fetales mujeres eutiroideas Anti TPO o Anti Tg positivos (57,58).

13. Niveles hormonales de tiroides en la gestación:

Al evaluar la función tiroidea materna en el embarazo, se deben medir niveles de TSH y T4L (si tenemos rango poblacional) o T4 total.

El cambio más relevante introducido en las guías de la ATA en la última actualización del 2017 respecto a la del 2011, fue la redefinición de niveles normales de TSH (4). En la anterior guía establecen un punto de corte de TSH de 2.5 mUI/L, con necesidad de inicio de reemplazo hormonal en presencia de valores inferiores.

Sin embargo, a raíz de la revisión de cuatro grandes series con datos poblacionales en mujeres embarazadas, se ajustó el punto de corte (59–61). La recomendación principal es obtener rangos propios para la población y tipo de estudio realizado. En ausencia de valores propios poblacionales, se deberían calcular en primer trimestre reduciendo 0.5 mU/L del límite de referencia en el laboratorio, para población no gestante. Esto generaría un valor aproximado de 0.1 a 4 mUI/L en la mayoría de kits comerciales (4), durante el segundo y tercer trimestre el valor de TSH tiende a aproximarse a valores en mujeres no embarazadas.

Respecto a los niveles de tiroxina, retomando lo expuesto previamente en fisiología de la tiroides en el embarazo, no es raro encontrar niveles de T4L bajos en relación a niveles de TSH normal, esto en relación a la inexactitud del ensayo (habitualmente inmuno ensayos), asociado a la distribución de proteínas de unión TBG y disminución de albúmina durante la gestación (62,63). Los niveles de T4L parecen tener una tendencia a disminuir a lo largo de la gestación, pero sus niveles no son confiables a menos que sean realizados mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas; esta genera una medición directa, por lo cual están menos influenciados por las proteínas, pero son más costosos y están menos disponibles (64).

La ATA recomienda la medición de tiroxina total (T4T), dado que la medición con inmunoensayo parece mostrar la relación inversa esperada y más precisa respecto a los niveles de TSH (62). El cambio esperado en el primer trimestre es el aumento del 50% en los niveles pregestacionales de T4T entre la semana 7-16. Se puede calcular aumentando un 5% del límite superior del rango pregestacional por cada semana desde la semana 7 (4).

La medición del T4L se podría realizar de manera indirecta también mediante el cálculo del índice de T4L y la proporción de unión de hormonas tiroideas (thyroid hormone binding ratio, THBR). Se incubaba el suero del paciente con T3 radiomarcado, posteriormente se agrega una “resina” que atrapa el T3 radiomarcado no unido. El porcentaje de marcador unido a la resina ó nivel de captación de T3 (valor reportado), es inversamente

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

24

proporcional a la concentración de TBG y T3 circulante (a mayor TBG, más sitios de unión de T3, por lo tanto menos T3 radiomarcado no unido).

La unión de la T3 marcada a la resina está aumentada cuando existe una disminución de los sitios proteínicos de unión a la hormona (p. ej., en el déficit de TBG) o un aumento de la cantidad total de hormona tiroidea en la muestra; está reducida en las circunstancias opuestas. Posteriormente se calcula un valor normalizado THBI (thyroid hormone binding index), que es la captación de T3 del paciente dividido en la captación normal de T3 del grupo (rango de 0.83-1.16) y finalmente se calcula el índice que corresponde al T4T dividido en THBI (65).

14. Definición y epidemiología de hipotiroidismo en la gestación:

El hipotiroidismo es una entidad común en las mujeres en edad gestacional, se estima una prevalencia del 2% en esta población (66). Así mismo la disfunción más común en el embarazo asociada a la glándula tiroides es el hipotiroidismo.

La ATA define el hipotiroidismo gestacional como niveles elevados de TSH con hipotiroxinemia asociada para los rangos definidos para el trimestre en la población. Si no se cuenta con rangos propios poblacionales el límite superior de TSH propuesto es de 4 mUI/L con T4L baja, o TSH superior a 10 mUI/L, independientemente de los niveles de hormonas tiroideas (4).

Para el hipotiroidismo gestacional manifiesto se estima una prevalencia del 0.3-0.5% (10). La prevalencia suele ser baja por que estas mujeres tienen a ser anovulatorias con tasas más bajas de embarazo, además el hipotiroidismo no tratado se complica con abortos espontáneos en el primer trimestre

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico varía entre 4-17% y va a depender del punto de corte de TSH seleccionado en el primer trimestre, siendo mayor cuando se seleccionan puntos de corte de TSH 2.5 mUI/L (67).

La principal consecuencia en el cambio de los puntos de corte está en relación a la reducción de la incidencia de hipotiroidismo manifiesto y subclínico en la gestación, así como la necesidad de reposición hormonal (68). Esto está fuertemente influenciado como se expone en la siguiente sección por las manifestaciones y complicaciones del hipotiroidismo no tratado.

Existe una entidad adicional en la que los niveles de TSH son normales, con niveles de T4L por debajo del percentil 2.5- 5 para la población y se conoce como hipotiroxinemia aislada (4).

15. Manifestaciones del hipotiroidismo en el embarazo:

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo durante el embarazo, son similares a la de la población no embarazada, los síntomas pueden pasar inadvertidos o atribuirse a la gestación, si no se hace tamizaje activo.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

25

Las características clínicas están mediadas por un enlentecimiento de los procesos metabólicos a nivel celular, así como un incremento en el depósito de glicosaminoglicanos de matriz extracelular en el espacio intersticial (69). El enlentecimiento de los procesos metabólicos se puede manifestar como adinamia, bradialia, bradicardia, intolerancia al frío, constipación, aumento de peso, relajación retardada de reflejos tendinosos y la acumulación de glicosaminoglicanos se asocia a voz grave, piel y pelo seco o áspero, facies abotagadas, macroglosia, entre otros (**Tabla 2**).

Tabla 2. Signos y síntomas del hipotiroidismo manifiesto

Tejido u órgano	Efecto	Causa
Piel	Pálida/Carotenemia, fría Seca Vitíligo/alopecia areata Edema sin fóvea	Menor flujo sanguíneo Menor secreción acinar Autoinmunidad En mixedema
Cabello/Uñas	Áspero, quebradizo	Glicosaminoglicanos
Hematológico	Sangrado Anemia normocítica ó macrocitosis	Síndrome de VWB tipo 1 Disminución masa roja
Cardíaco	Reducción del gasto cardíaco Hipercolesterolemia	Regulación de genes implicados en la contractilidad Menor metabolismo
Respiratorio	Hipoventilación o disnea de esfuerzo	Debilidad de músculos respiratorios
Intestinal	Constipación Atrofia gástrica NASH	Menor movimiento intestinal
Muscular	Atrofia muscular, hiperuricemia, dolor articular	Menor actividad, disminución del filtrado renal
Otros	Hiponatremia Túnel de carpo Hiperhomocisteinemia	Depuración de agua alterada Glicosaminoglicanos
Coma mixedematoso	Manifestación severa de hipotiroidismo	Todas las descritas

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

26

16. Complicaciones del hipotiroidismo no tratado en la gestación:

El hipotiroidismo puede tener resultados adversos en el embarazo y va depender de la gravedad de la alteración (hipotiroidismo manifiesto, hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia aislada).

En el hipotiroidismo manifiesto se ha demostrado una relación con: preeclampsia e hipertensión arterial (1), desprendimiento de placenta (70), parto prematuro (incluso antes de las 32 semanas), bajo peso al nacer, aumento de la tasa de cesáreas, hemorragia postparto (71), mortalidad perinatal y deterioro cognitivo del neonato (71–73).

En cuanto al hipotiroidismo subclínico se ha encontrado una relación no tan clara con la mayoría de los desenlaces descritos, esto debido a los diferentes puntos de corte de TSH utilizados y a la disponibilidad de medición de Anti TPO (67,74).

Esto es importante ya que las mujeres con hipotiroidismo subclínico tienden a tener más desenlaces adversos cuando hay presencia de Anti TPO, incluso a niveles menores de TSH. En la guía ATA las mujeres con TSH > 2.5 mUI/L con anti TPO positivo presentaron complicaciones relacionadas al embarazo, no así para aquellas con TSH > 4 mUI/L con anti TPO negativo (75,76).

En el hipotiroidismo subclínico se ha encontrado una relación positiva con complicaciones en el embarazo, respecto a las eutiroideas. Existe mayor riesgo de parto prematuro (OR 1.29, IC 95% 1.01- 1.64) (77), pérdida del embarazo (RR 2.01, IC 95% 1.66- 2.44), abruptio de placenta (RR 2.14, IC 95% 1.23- 3.70), muerte neonatal (RR 2.58, IC 95% 1.41- 4.73) (78).

Existen resultados conflictivos respecto al el hipotiroidismo subclínico y el deterioro neurocognitivo. Estudios observacionales sugieren una relación, pero la heterogeneidad de los resultados está dada por los niveles de elevación de TSH y las diferentes herramientas usadas para evaluar el desarrollo cognitivo (68,73).

Estudios como el metaanálisis publicado en 2016 por Fan y colaboradores que incluía 4499 participantes, concluye que los hijos de mujeres con anomalías tiroideas tenían una puntuación de inteligencia media de 6,27 puntos y una puntuación motora de 5,99 puntos más baja que la de los hijos de mujeres eutiroideas, resultados reproducibles en el análisis de subgrupos para hipotiroxinemia, hipotiroidismo subclínico y Anti TPO positivo (79).

Respecto a la hipotiroxinemia aislada los resultados perinatales y neonatales no están claros. En el consorcio FASTER se encontró un aumento en el parto prematuro (OR 1.62, IC 95% 1.00- 2.62), macrosomía (OR 1.97, IC 95% 1.37- 2.83), diabetes gestacional (OR 1.70, IC 95% 1.02- 2.84) (48). También se ha relacionado con el parto prematuro (OR 1.46, IC 95% 1.12-1.90) (77) y resultados conflictivos respecto al desarrollo neurocognitivo (54,73).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

27

17. Beneficios del tratamiento del hipotiroidismo manifiesto:

La relación entre el hipotiroidismo manifiesto y los desenlaces adversos en embarazo está claramente establecida, ahora bien, por motivos éticos no se ha desarrollado un ensayo clínico para evaluar los efectos de la reposición hormonal. Con todo esto está demostrado que las manifestaciones y complicaciones se relacionan con los niveles de la TSH (80), haciendo indispensable el reemplazo de hormona tiroidea en hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo.

18. Beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico:

El reemplazo de hormona tiroidea ha mostrado desenlaces mixtos en el subgrupo de la población embarazada con hipotiroidismo subclínico.

Se ha demostrado que la suplencia hormonal en mujeres con Anti TPO positivo e hipotiroidismo subclínico logra reducir la tasa de partos prematuros de un 29 a un 5%, primordialmente en el subgrupo con TSH > 4mUI/L (81), estudios como el de Negro y colaboradores, con estrategias de tamizaje universal en las que se le asigna tratamiento a mujeres con hipotiroidismo subclínico, contra aquellas no tratadas, logró demostrar menores tasas de aborto, parto pretérmino, abrupcio de placenta, preeclampsia entre otros (82). Así mismo un meta análisis de reciente publicación halló menor pérdida de embarazo en el grupo tratado, con la precisión comprometida por poca presentación de eventos y heterogeneidad de los estudios (OR 0.51, IC 95% 0.25- 1.05) (83).

Pequeños estudios han hallado también el beneficio de la terapia de reemplazo con beneficio potencial temprano en el embarazo (primer trimestre), en aquellos con hipotiroidismo con TSH >2.5 mUI/L y <4 mUI/L con Anti TPO positivos, sobre todo en cuanto a la pérdida del embarazo (41,84).

Aun así el reemplazo hormonal no ha demostrado lograr mejoría en los desenlaces cognitivos de este grupo de pacientes (85,86). No está claro si está en relación al reemplazo tardío en la mayoría de los estudios (después de la semana 12 o al tipo y momento de la prueba aplicada).

A pesar de las limitaciones en la evidencia disponible, el tratamiento con levotiroxina sugiere un beneficio de predominio en aquellas con anti TPO positivos, por lo cual la ATA generó en 2017 en una recomendación en este subgrupo de población dependiente de los niveles de anticuerpos (**Figura 1**)

Respecto a la hipotiroxinemia aislada no se han encontrado diferencias en los desenlaces al recibir tratamiento en cuanto a parto prematuro, preeclampsia, hipertensión gestacional, tasa de aborto espontáneo o desarrollo neurológico (86,87). Esto posiblemente también en relación al inicio tardío en la reposición en ambos estudios, con todo no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento en la hipotiroxinemia aislada.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

28

19. Tamizaje gestacional

Como se ha descrito el hipotiroidismo manifiesto y subclínico se asocia a complicaciones gestacionales y perinatales. La realización de medición hormonal es económica y fácilmente realizable, por lo cual existe un intenso interés en determinar el beneficio del tamizaje universal gestacional.

Sin embargo, el cribado de mujeres asintomáticas es controvertido porque no se ha logrado demostrar que el tamizaje universal logre disminuir los desenlaces adversos a nivel global (87). Con el tamizaje de población de alto riesgo (**Tabla 3**) se estima que se pasan por alto $\frac{1}{3}$ de mujeres con hipotiroidismo subclínico o manifiesto. Aun así en el tamizaje en población de bajo riesgo, cuando se detecta y administra tratamiento para el hipotiroidismo manifiesto o subclínico se asocia a menos complicaciones en este subgrupo particular (82,88). Datos limitados sugieren que el cribado universal puede ser más rentable que el basado en riesgo, con una relación de costo efectividad incremental de 7258 dólares americanos por año de vida ajustado por calidad (82).

Tabla 3. Condiciones de alto riesgo para padecer hipotiroidismo en el embarazo

Exposicional	Personal
Zona geográfica con déficit moderado o severo de yodo	Síntomas de hipotiroidismo
Irradiación de cabeza y cuello	Antecedente familiar o personal de enfermedad tiroidea
Obesidad con IMC > 40 kg/m ²	Presencia de Anti TPO y/o bocio
Cirugía de tiroides o cuello	Edad > 30 años
Uso de amiodarona o litio	Diabetes Mellitus tipo 1
Uso reciente de contrastes yodados	Aborto espontáneo recurrente o parto prematuro o esterilidad
	Múltiples embarazos previos (>2)

En Colombia se recomienda el tamizaje universal a todas las mujeres gestantes (89). Sin embargo, no se menciona nada al respecto de la medición de anticuerpos. No se recomienda medir de manera rutinaria los niveles de T4L por la gran variabilidad en embarazo, se prefiere tomar la decisión de tratamiento con los niveles de TSH y Anti TPO, que han sido los estudiados en los desenlaces materno fetales (4).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

29

Se recomienda el tamizaje inicial con niveles de TSH (en caso de no contar con rangos poblacionales, se propone un rango normal gestacional de 0.4-4.0 mUI/L. Si está en embarazo espontáneo no requiere ningún tipo de intervención, en tratamientos de fertilidad se recomiendan valores de < 2.5 mUI/L y se puede considerar tratamiento en aquellas con TSH >2.5mUI/L. Si la TSH es superior a 4.0 mUI/L, se recomienda realizar la medición de Anti TPO para guiar la decisión terapéutica.

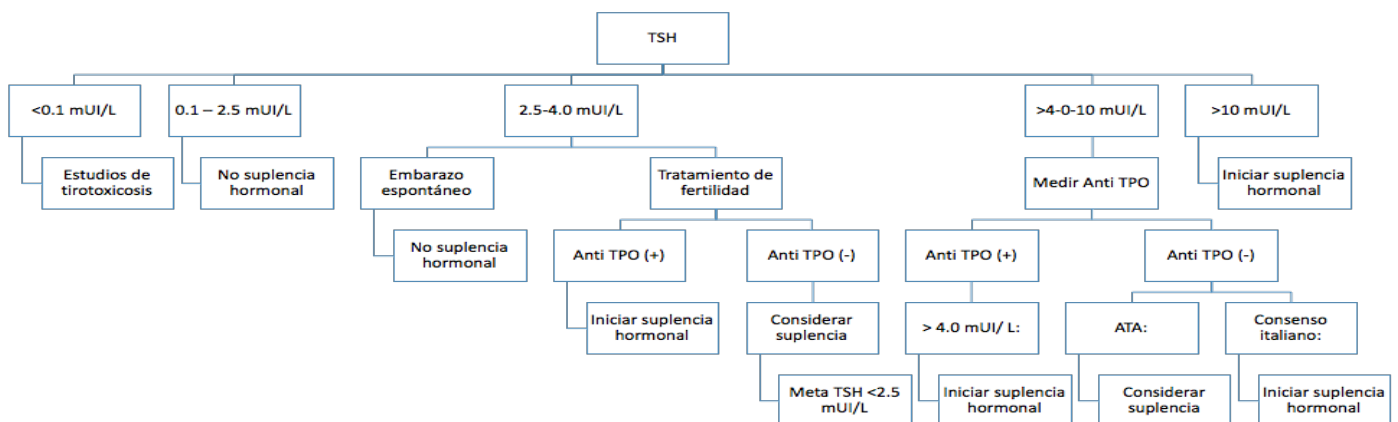
20. Tratamiento del hipotiroidismo

La terapia de hipotiroidismo debe estar dirigida a alcanzar la mitad inferior de las metas propuestas para la población (sí existen los rangos de referencia), de lo contrario se proponen mantenerla menor a 2.5 mUI/L, con rango superior en 4 mUI/L.

Cuando el valor inicial de TSH se encuentra entre 2.5 y 4 mUI/L no se requiere intervención adicional, se ha demostrado un beneficio de suplencia en un subgrupo de estas pacientes; aquellas con Anti TPO positiva que se encuentran bajo terapia de fertilidad asistida, con metas de TSH <2. mUI/L (4,68).

Si el valor de TSH es superior a 10 mUI/L, se recomienda dar tratamiento independiente de los niveles de Anti TPO. Sin embargo, existe un rango intermedio, entre 4 mUI/L y 10 mUI/L; la ATA propone la medición de Anti TPO, que en caso de ser positivos deben recibir suplencia hormonal para prevenir la progresión a hipotiroidismo manifiesto y sus complicaciones, ya discutidas previamente (4,68). (**Figura 1**)

Figura 1 Tratamiento propuesto del hipotiroidismo en el embarazo



Nota: **Anti TPO:** Anticuerpos antiperoxidasa, **TSH:** Hormona tiroestimulante. Fuente: Elaboración propia.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

30

Sin embargo, en caso de niveles de TSH entre 4-10 mUI/L, con Anti TPO negativos, la guía del 2017 indica dejarlo a juicio médico, recomendación que fue cuestionada por el panel experto italiano, en el que proponen tratamiento a todas las gestantes con TSH en este rango (5).

El panel de expertos italiano considera que les atribuyen mucho valor solo a los anticuerpos, porque los Anti TPO pueden ser negativos en embarazo, por el estado de inmunotolerancia relativo (incluso en el primer trimestre), sobre todo en mujeres con niveles previos de anticuerpos bajos. También por la tiroiditis autoinmune crónica con ausencia de anticuerpos, que puede ser diagnosticada con niveles de TSH bajos y ecografía con patrón tiroideo heterogéneo hipoecoico (90). Llamando la atención que los dos estudios en los que la ATA basa la recomendación no mostraron beneficio de tratamiento, pero iniciaron tarde (semana 13 y 16) la reposición hormonal, como se expuso previamente (76,86).

Posterior al análisis de costo beneficio, el panel italiano recomienda el uso de reemplazo hormonal, dado que no hay una evidencia robusta a favor o en contra de el reemplazo hormonal en pacientes con hipotiroidismo subclínico con Anti TPO negativos, sopesando el riesgo de sobre tratar a un pequeño grupo de pacientes (5).

El tratamiento se recomienda sea con levotiroxina oral dado que, por efecto de las desyodinasas, el feto no recibe adecuadamente levotiroxina-T3 o el tratamiento con tiroides desecado (4,91).

21. Hipotiroidismo pregestacional

Como ya ha sido expuesto las demandas de T4 aumentan en la primera mitad del embarazo, es por esto que, mediante múltiples mecanismos fisiológicos, el cuerpo intenta compensar esta demanda, situación que se logra satisfactoriamente en las glándulas tiroides sanas, no así para las mujeres con hipotiroidismo previo.

Se requiere un aumento de la dosis hasta en el 85% de las mujeres con hipotiroidismo pregestacional para evitar el desarrollo de hipotiroidismo materno (92), con necesidad de aumentarlo tan pronto se documente el embarazo (primera menstruación faltante). El incremento va a depender del control pregestacional, la causa de hipotiroidismo, pero se recomienda en mujeres que vienen eutiroideas un incremento del 30% de la dosis, para simular la fisiología normal en el embarazo (93).

22. Seguimiento de la función tiroidea

Se recomienda hacer un seguimiento de la función tiroidea a todas las mujeres con factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo en el embarazo (**Tabla 3**) de manera mensual, hasta al menos la semana 30 (4). Una vez culmine el embarazo se debe retornar a la dosis pregestacional (si no tenía suplencia se suspende) y se realiza control a las 6 semanas, para definir el estado final tiroideo.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

31

23. Estudios poblacionales para el estudio de rangos de TSH:

Existe variación sustancial en los niveles de las diferentes poblaciones alrededor del mundo, en base a estos las recomendaciones del 2017 de la guía ATA fueron cambiadas. Estos dependen de la etnia, ubicación geográfica, índice de masa corporal y niveles de anticuerpos tiroideos Anti TPO. En la **tabla 4** se recopilan los trabajos que se han desarrollado al respecto, donde se incluyen muestras de más de 500 participantes en estudios retrospectivos y prospectivos. Con hallazgos que muestran la marcada heterogeneidad de los resultados, reafirmando lo propuesto en la asociación americana de tiroides desde el 2017.

Tabla 4. Resumen de estudios poblacionales que han calculado intervalos de referencia de TSH y T4L

Autor	País	Año	N	Semana gestacional	Intervalo TSH (mUI/L)	Intervalo T4L (ng/dL)	Suficiencia de yodo
Quinn et al.(107)	Rusia	2005	380	T1	0.09-4.67	ND	Déficit moderado
Stricker et al. (108) https://www.zotero.org/google-docs/?fznpIq	Suiza	2007	575	6-12	0.07-2.82	0.82-1.44	Sí
Lambert-Messerlian et al. (48) https://www.zotero.org/google-docs/?CW6EHO	USA	2008	8351	T1	0.12-3.37	0.81-1.38	Déficit leve
Lambert-Messerlian et al. (48) https://www.zotero.org/google-docs/?6VCBoD	USA	2008	8415	T2	0.35-3.35	0.72-1.26	Déficit leve
Pearce et al.(109)	USA	2008	585	<14	0.04-3.6	ND	Limítrofe
Gilbert et al. (110) https://www.zotero.org/google-docs/?DEhVG6	Australia	2008	1817	9-13	0.02-2.15	0.81-1.39	Limítrofe
Bestwick et al. (59) https://www.zotero.org/google-docs/?DEhVG6	Italia	2014	5505	<16	0.04-3.19	0.58-0.95	Déficit leve

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

32

ero.org/google-docs/?6HN6sl							
Bestwick et al. (59) https://www.zotero.org/google-docs/?lgUTla	Reino unido	2014	16334	<16	0.06-3.5	0.85-1.4	Déficit leve
Bocos-Terraz et al. (111) https://www.zotero.org/google-docs/?Drjybg	España	2009	481	<14	0.41-2.63	0.84-1.38	Déficit leve
Springer et al.(112)	República Checa	2009	4337	9-11	0.06-3.67	ND	Déficit leve
Vaidya et al.(113)	Reino unido	2009	1089	<12	0.14-3.19	0.83-1.59	Déficit leve
La'ulu et al. (60) https://www.zotero.org/google-docs/?UaS5zQ	USA	2011	2172	T2	0.02-2.69	0.89-1.45	Déficit leve
Mänisto et al. (61) https://www.zotero.org/google-docs/?wURSsJ	Finlandia	2011	4333	T1	0.08-3.54	0.86-1.58	Sí
Mänisto et al. (61) https://www.zotero.org/google-docs/?WAd5Bg	Finlandia	2011	747	T2	0.11-4.24	0.87-1.82	Sí
Medici et al.(114)	Holanda	2013	5186	8-18	0.03-4.04	0.81-1.72	Sí
Li et al.(115)	China	2014	640	7-12	0.1-4.34	0.96-1.63	Sí
Johnson et al. (116) https://www.zotero.org/google-docs/?2KScE8	Jamaica y Caribe	2014	749	T1	0.03-3.17	0.68-1.32	ND
Quinn et al.(105)	México	2014	660	T1	0.04-3.46	0.75-1.39	ND
Quinn et al.(105)	México	2014	660	T2	0.06-4.22	0.74-1.3	ND
Rosario et al. (6) https://www.zotero.org/google-docs/?2tZVqs	Brazil	2015	660	<12	0.04-2.68	ND	Sí
Moss et al.(104)	Chile	2016	647	T1	0.11-5.96	0.91-3.3	ND

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

33

Sheng et al. (106)	China	2018	819	T1	0.02-3.28	0.89-1.51	Si
Sheng. et al(106)	China	2018	1009	T2	0.03-3.22	0.78-1.47	Si
Castillo et al.(103)	Chile	2018	670	T1	0.13-5.37	ND	Sí

*Nota: Los estudios se seleccionaron si $n > 500$, acceso a manuscrito completo, referencian suficiencia de yodo. **ND**: No está disponible. **TSH**: Hormona tiroestimulante, **T4L**: Tiroxina libre*

24. Intervalos de referencia:

Este es un término desarrollado por Gräsbeck y Saris a finales de los años sesenta y presentado en un congreso en Helsinki en 1969, teniendo en cuenta que la vitamina B₁₂ no tenía una distribución Gaussiana, por lo que requería una conversión logarítmica para ajustarse a una distribución normal (94).

Los intervalos de referencia permiten comparar el valor observado en una medición con unos valores de referencia en una población bien definida de individuos (población concreta), facilitando la comparación de resultados. Se determinan en una población saludable (intervalos de referencia biológicos o fisiológicos), como en el embarazo; su valor dependerá de la población seleccionada (95,96).

Los individuos de referencia, constituyen una población de referencia, de la cual se selecciona una muestra de referencia en la que se determinan los valores de referencia, que se presentan con una distribución de referencia, de la que se calculan unos límites de referencia que definen los intervalos de referencia. Es entonces un intervalo de referencia es el intervalo comprendido entre, y que incluye, a dos límites de referencia; que son valores derivados de la distribución de resultados obtenida a partir de una muestra de la población de referencia (95,96).

7 Metodología

- 1. Tipo de estudio:** Estudio observacional corte transversal
- 2. Tiempo de estudio:** enero 2021-marzo 2022
- 3. Población:**
 - 1. Población blanco:** Pacientes con prueba de gonadotropina coriónica humana beta (β hCG) positiva
 - 2. Población elegible:** Toda mujer con prueba β hCG positiva que tenga medición de TSH y T4L en el laboratorio Ayudas diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020.
 - 3. Población incluida:** Todo paciente de la población que cumpla criterio de inclusión y no tenga exclusiones.
- 4. Muestra** Es un estudio censal, se incluirá toda la población que cumpla criterios de inclusión, no aplica cálculo de muestra pues se incluirá a toda la población elegible.
- 5. Criterios de inclusión y exclusión**
 - 1. Criterios de inclusión:**

Registro de paciente que cumpla con la medición de una BHCG positiva, TSH y T4L en la base de datos del laboratorio Ayudas diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020.
 - 2. Criterios de exclusión:**

Registro de paciente con antecedente pre gestacional de hipotiroidismo.
Registro de paciente con antecedente pre gestacional de hipertiroidismo.
Registro de paciente con antecedente de enfermedad tiroidea
Registro de paciente duplicado, en diferentes trimestres.
Registro de pacientes con medición de niveles de Anti-TPO positivo.
- 6. Recolección de la información**
 - 1. Obtención de la información:**

La recolección de los datos incluye datos clínicos, marcadores bioquímicos y se usará como fuente de información la base de datos obtenida, proporcionada y autorizada por el laboratorio clínico Ayudas diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia. Se extraerá la información que se encuentre registrada en todos los pacientes que ingresaron a la cohorte 2019-2020.

Esta investigación no requiere interacción con los pacientes que generaron datos y se solicitan únicamente las variables de interés para el investigador principal.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

35

2. Variables:

De las obtenidas del registro de base de datos del laboratorio Ayudas diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020.

Nombre	Definición operacional	Codificación
β hCG	Hormona glicoproteica específica del embarazo, producida principalmente por sincitiotrofoblasto, para mantener la secreción de hormona progesterona. Su medición corresponde a la cantidad circulante de hormona gonadotropina coriónica humana	β hCG , positivo o negativo
TSH	Tirotropina es la hormona glicoproteína producida en el hipotálamo, señala a la tiroides la necesidad de producción de hormonas tiroideas. Su medición corresponde a la cantidad circulante de hormona tirotropina total.	Nivel TSH mUI/L
T4L	Tiroxina libre es la hormona glicoproteína producida secretada por la tiroides, encargada de regular diversos niveles del metabolismo celular. Su medición corresponde a la cantidad circulante de hormona tetrayodotironina no unida a proteínas.	Nivel T4L ng/dL
Anti TPO	Proteínas circulantes producidas por los linfocitos contra la yoduro peroxidasa (proteína tiroidea que hace parte de la organificación del yodo). Circulan en plasma en situaciones de autoinmunidad contra la glándula tiroidea	Nivel Anti TPO mUI/L
Edad	Número de años cumplidos.	Número de años cumplidos
Municipio	Ciudad constituida gubernamentalmente en Colombia. De la cual es proveniente la muestra médica analizada.	1. Bogotá 2. Medellín. 3. Bucaramanga
Trimestre del embarazo	Calculado por fecha de última menstruación (FUM), aportado por la paciente al momento de la toma de la TSH. El dato fue reportado directamente en la base de datos por el laboratorio como FUM y trimestre al cual corresponde.	1. Primero: (< 12 semanas) 2. Segundo (semana 13 a la 28)

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

36

		3. Tercero (>28 semanas)
--	--	--------------------------

7. Prueba de laboratorio para la realización de la TSH y T4

1. **Procesamiento y control de calidad:** Los registros captados (datos sociodemográficos, clínicos y características asociadas), fueron digitados en una base de datos por duplicado de forma independiente, posteriormente se compararon para detectar errores de digitación y se archivaron en medio magnético por duplicado.

8. Control de sesgo:

1. **Selección:** Se incluirá a toda la población elegible por criterios de inclusión y exclusión, disponible en la base de datos del laboratorio Ayudas diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020.

2. Medición:

1. Control de variables preanalíticas:

1. TSH, Anti TPO, β hCG: Se realiza sangría en sedestación del paciente en horas de la mañana (7 am a 10 am), con dispositivo de aguja monouso de 20-21 G, con uso de torniquete máximo 2 minutos, una muestra de 20 mL, en el laboratorio donde será procesado, no es necesario el ayuno, ni suspender medicación previamente. Se deja reposar y formar coágulo por 20 minutos, el suero de centrifuga a 3500 revoluciones por minuto (RPM), durante 10 minutos. Las muestras son analizadas el día de la toma, o se pueden almacenar hasta por 3 días para su posterior análisis a una temperatura de 2-8°C.
2. T4L: Se realiza sangría en sedestación del paciente en horas de la mañana (7 am a 10 am), con dispositivo de aguja monouso de 20-21 G, con uso de torniquete máximo 2 minutos, una muestra de 20 mL, en el laboratorio donde será procesado, no es necesario el ayuno, no debe consumir levotiroxina el día de la toma de la muestra. Se deja reposar y formar coágulo por 20 minutos, el suero de centrifuga a 3500 revoluciones por minuto (RPM), durante 10 minutos. Las muestras son analizadas el día de la toma, o se pueden almacenar hasta por 3 días para su posterior análisis a una temperatura de 2-8°C.

9. Ficha técnica de pruebas utilizadas - variables analíticas

1. **β hCG Elecsys- Roche Diagnostics GmbH:** Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la suma de la

gonadotropina coriónica humana (hCG) además de la subunidad β de la hCG en suero y plasma humanos (**Anexo 1 - β hCG**).

- 2. Alinity i TSH Reagent Kit - Abbott laboratories:** El ensayo Alinity i TSH es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de hormona tiroestimulante (TSH) humana en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i. Este ensayo es un inmunoanálisis de 2 pasos para la determinación cuantitativa de hormona tiroestimulante (TSH) humana en suero y plasma humanos y utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA). Se combinan la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo anti- β TSH y el diluyente del ensayo TSH y se incuban. La TSH presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpos anti-TSH. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de anti- α TSH marcado con acridinio para crear la mezcla de reacción y se incuba. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de TSH en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico. (**Anexo 2 - TSH**).
- 3. Alinity i Free T4: - Abbott laboratories:** El ensayo Alinity i Free T4 es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de tiroxina libre (T4 libre) en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i. El ensayo Alinity i Free T4 se utiliza como ayuda en la evaluación del estado tiroideo. Este ensayo es un inmunoanálisis de dos pasos para la determinación cuantitativa de tiroxina libre (T4 libre) en suero y plasma humanos y utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA). Se combinan y se incuban la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-T4. La T4 libre presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpos anti-T4. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de T3 marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción y se incuba. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación inversamente proporcional entre la cantidad de T4 libre presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico. (**Anexo 3 - t4l**).
- 4. Alinity i Anti-TPO: - Abbott laboratories:** El ensayo Alinity i Anti-TPO es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

38

(CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de autoanticuerpos IgG antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i. El ensayo Alinity i Anti-TPO se utiliza como ayuda en el diagnóstico de enfermedades tiroideas. Este ensayo es un inmunoanálisis de dos pasos para la determinación cuantitativa de anti-TPO en suero y plasma humanos y utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA). Se combinan y se incuban la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de TPO y el diluyente del ensayo. Los anticuerpos anti-TPO presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas de TPO. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de anticuerpo IgG humano marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción y se incuba. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre cantidad de anti-TPO en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico (**Anexo 4 - AntiTPO**)

10. Plan de análisis:

Se emplearon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico), por trimestre del embarazo, previa verificación del supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk.

Los resultados se analizarán para todos los pacientes y según el trimestre del embarazo. En forma exploratoria se analizó si existían diferencias entre los trimestres por la prueba U de Mann Whitney o t Student, según la distribución de los datos.

Los valores de referencia se calcularon de manera indirecta, basados en la variación biológica, a partir la base de datos aportada por laboratorio Ayudas diagnósticas SURA, según recomendaciones (CLSI/IFCC) C28 A3- Nov 2008, asumiendo que las pruebas de laboratorios provienen de población no enferma, basados en la ecuación Bhattacharya, donde se analice y reporte el límite de referencia poblacional entre el percentil 2.5 % y percentil 97.5% de las variables de interés (97,98), con intervalo de confianza del 90% . Se excluyó en el análisis valores atípicos mediante el algoritmo de Dixon, en caso de que el análisis presentó distribución no paramétrica se estimó el intervalo de referencia usando el sistema de transformación de dos etapas para la normalización de distribuciones de los valores (99).

El análisis se realizó en el paquete estadístico Ref Val 4.11 IFCC, statical treatment of reference values, que es un programa de libre distribución desarrollado por la Federación internacional de clínica química y medicina de laboratorio (IFCC).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

39

11. Definiciones de referencia:

1. Individuos de referencia: Gestantes de las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga, Colombia. Con medición concurrente de niveles de TSH y β hCG, sin historia de enfermedad tiroidea o reemplazo de hormona tiroidea, con niveles de anti TPO negativos en caso de que fueran medidos. Se consideró suficiencia de yodo, dado estudios poblacionales previos en Colombia (33).
2. Población de referencia: Gestantes de las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga, Colombia. Con medición concurrente de niveles de TSH y BHCG, sin historia de enfermedad tiroidea o reemplazo de hormona tiroidea, con niveles de anti TPO negativos en caso de que fueran medidos. Que fueran analizados en ayudas diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020.
3. Muestra de referencia: Censal, se incluyó a toda la población de referencia.
4. Valores de referencia: Resultado puntual, límite superior de distribución de referencia superior e inferior de TSH y T4L.
5. Distribución de referencia: Distribución gaussiana o no gaussiana que incluye el 95% de los valores centrales medidos de la TSH y T4L en primer y segundo/tercer trimestre de gestación
6. Límites de referencia: Valor superior e inferior de los niveles de TSH y T4L , en primer y segundo/tercer trimestre de gestación, que incluye el 95% de los valores centrales medidos, dejando fuera valor inferior de 2.5% y superior de 97.5%.
7. Intervalos de referencia: Intervalo que incluye los dos límites de referencia superior e inferior tanto para la TSH como para la T4L, en primer y segundo/tercer trimestre de gestación.

12. Consideraciones éticas

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki versión 2013, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró como sin riesgo, la participación del estudio no tiene ningún riesgo o efecto negativo sobre el paciente, y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a lo establecido.

No se afectará el principio de no maleficencia, dado que es un estudio prueba diagnóstica, en donde no produciremos daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible. No se afectará el principio de Autonomía, ya que en este estudio transversal los eventos a evaluar ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, sólo el personal que recolectó y procesó la información conocerá el número de identificación para poder registrar los datos

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

40

necesarios. El analista de los datos conocerá sólo el número seriado de los CRF. Desde el principio de la recolección de los datos nunca se tendrá en cuenta el nombre, número de identificación o de la historia clínica y no se incluirán en ningún formato de recolección ni registro electrónico vinculado a la investigación.

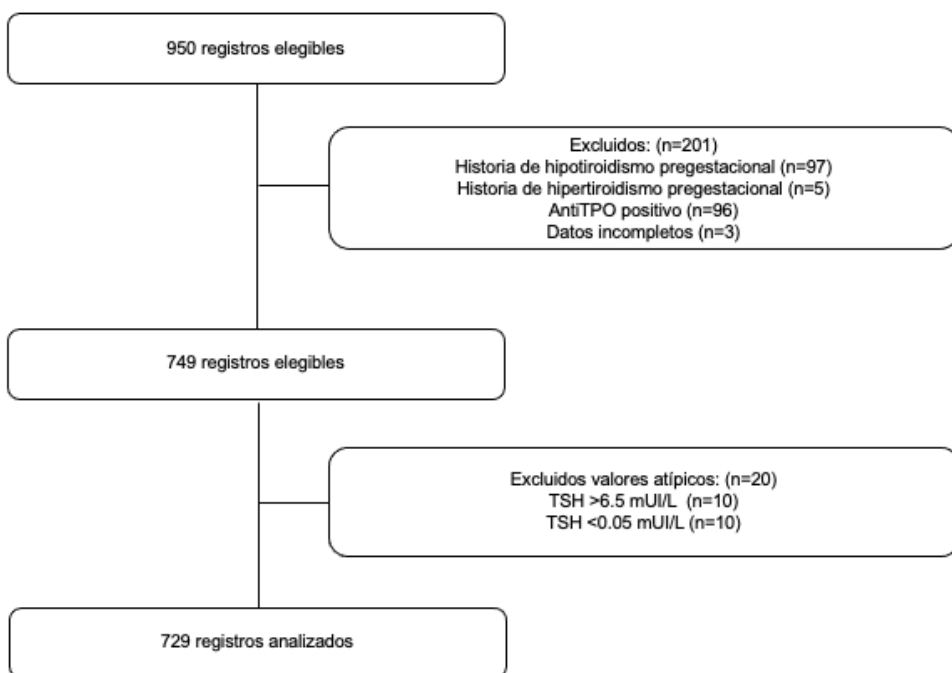
La información recolectada será estrictamente confidencial y sólo estará disponible para los investigadores. Los resultados del estudio se publicarán, pero en ningún caso se identificará personalmente a algún sujeto del estudio. El conocimiento de los resultados del estudio no beneficiará a los participantes, pero el conocimiento de los resultados podría beneficiar a otras participantes.

Los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

8 Resultados

Se analizaron 729 registros incluidos en la base de datos aportada por el laboratorio Ayudas diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020. **La figura 2** resume el proceso de inclusión de los registros en el estudio.

Figura 2 Esquema de proceso de inclusión y selección de registros a ser analizados



Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

41

Características de base

Las características de base de los pacientes incluidos se resumen en la **Tabla 5**. La media de edad de toda la muestra fue de 32.29 años (DE 5.58); rango de edad de 15 a 45 años al momento de la toma de la muestra.

El 68.3 % corresponden a gestantes en el primer trimestre. El segundo/tercer trimestre correspondía al 31.7% de la muestra, de los cuales el 16% (n=37) pertenecían a tercer trimestre. La media de edad en esta población fue de 31.83 años (DE 5.79). La media de edad para el segundo/tercer trimestre fue de 33.3 años (DE 4.96).

El 68.6% (n=500) de la muestra provenía de la ciudad de Bogotá, distrito capital. El restante provenía de la ciudad de Medellín (25%) y Bucaramanga 6.4%.

Tabla 5. Características de base de la muestra de gestantes.

	Primer trimestre n=498 (68.3%)	Segundo/tercer trimestre n = 231 (31.7%)	Global (n=729)
Edad (DE)	31.83 (5.79)	33.30 (4.96)	32.29 (5.58)
TSH media (DE)	2.11 (1.17)	2.10 (1.10)	2.11 (1.15)
Límite de referencia inferior de TSH (mUI/L)	0.37	0.33	NA
Límite de referencia superior de TSH (mUI/L)	4.84	4.56	NA
T4L media (DE)	0.88 (0.13)	0.85 (0.14)	0.87 (0.13)
Límite de referencia inferior de T4L (ng/dL)	0.64	0.60	NA
Límite de referencia superior de T4L (ng/dL)	1.11	1.12	NA
Ciudad			
Bogotá	332 (66.7%)	168 (72.7%)	500
Medellín	129 (25.9%)	53 (22.9%)	(68.6%)
Bucaramanga	37 (7.4%)	10 (4.3%)	182 (25%)
			47 (6.4%)

Nota: Los datos son n (%) o media (DE). NA: No aplica, T4L: tiroxina libre , TSH: Hormona tiroestimulante.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

42

Hormona estimulante de tiroides (TSH)

La TSH en el primer trimestre de embarazo tuvo una media de 2.11 (DE 1.17), mediana 1.91 (p25:1.27; p75: 2.78). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p < 0.001$), no se detectaron valores extremos (**Figura 3**).

El intervalo de referencia de TSH en el primer trimestre fue en el límite inferior de 0.37 mUI/L (IC 90%: 0.29- 0.46), y el límite superior de 4.84 mUI/L (IC 90%: 4.54-5.16).

En el segundo/tercer trimestre la TSH tuvo una media de 2.10 mUI/L (DE 1.10), mediana 2.01 mUI/L (p25:1.34; p75:2.63). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p < 0.001$), no se detectaron valores extremos (**Figura 3**).

El intervalo de referencia de TSH en segundo/tercer trimestre en su límite inferior fue de 0.33 mUI/L (IC 90%:0.19- 0.48), hasta su límite superior de 4.56 mUI/L. (IC 90%: 4.20-4.93).

Tiroxina libre (T4L)

La T4L en el primer trimestre de embarazo tuvo una media de 0.88 ng/dL (DE 0.13), mediana 0.88 ng/dL (p25:0.79; p75: 0.96). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p < 0.006759$), se detectó un valor extremo, eliminado mediante algoritmo de Dixon (**Figura 3**).

El límite inferior de intervalo de referencia de T4L para el primer trimestre 0.64 ng/dL (IC 90%: 0.62-0.66) hasta un límite superior de 1.11 ng/dL (IC 90%: 1.09-1.13)

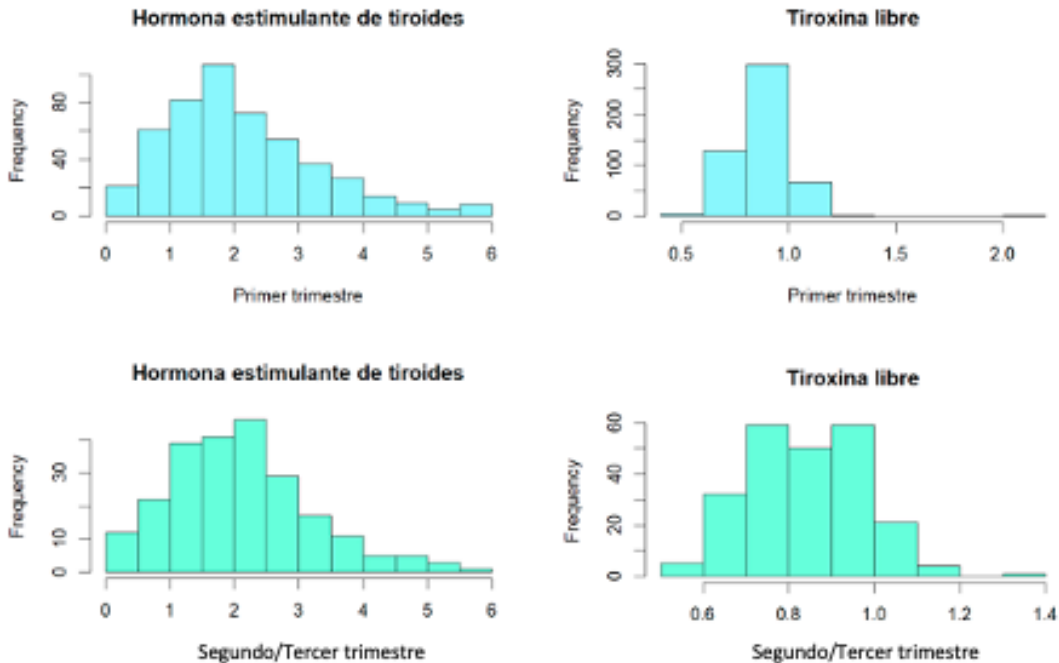
En el segundo/tercer trimestre la T4L tuvo una media de 0.85 ng/dL (DE 0.14), mediana 0.83 ng/dL (p25:0.75; p75: 0.94). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p < 0.001$), no se detectaron valores extremos (**Figura 3**).

El intervalo de referencia de T4L para segundo/tercer trimestre fue en su límite inferior fue de 0.60 ng/dL (IC 90%: 0.58- 0.63), hasta su límite superior de 1.12 ng/dL. (IC 90%: 1.09-1.15).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

43

Figura 3 Comportamiento de la distribución de los valores de TSH y tiroxina libre según el trimestre



Nota: **TSH:** Hormona tiroestimulante. Fuente: Elaboración propia.

Análisis exploratorio

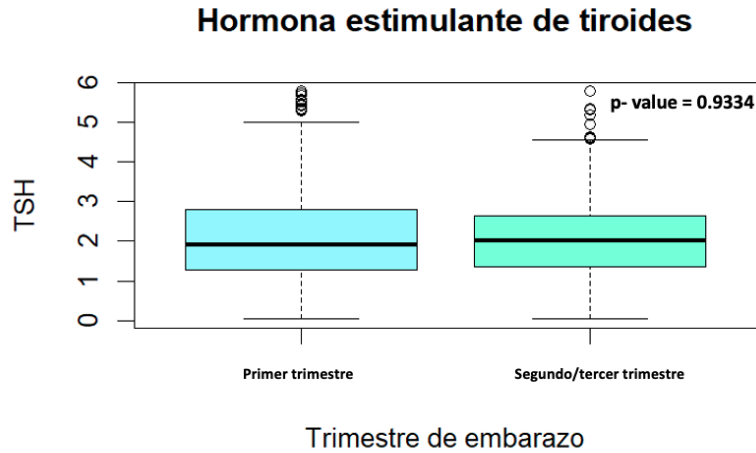
No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre la TSH durante el primer trimestre y segundo trimestre ($p=0.9334$) (**Figura 4**).

Se identificaron valores menores de la T4 libre en segundo/ tercer trimestre respecto al primero, siendo estadísticamente significativa ($p 0.0014$) (**Figura 5**).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

44

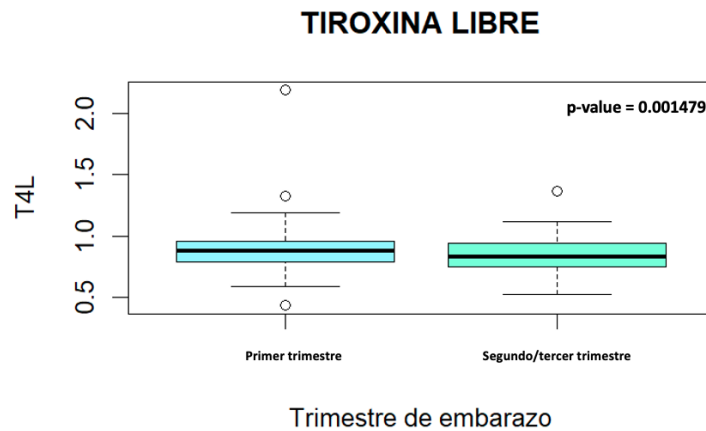
Figura 4 Comparación de medias de TSH de primer respecto segundo/tercer trimestre.



Nota: **TSH**: Hormona tiroestimulante.

Se documenta una diferencia que no es estadísticamente significativa. Fuente: Elaboración propia. $p < 0.05$.

Figura 5 Comparación de medias de T4L de primer respecto segundo/tercer trimestre.



Nota: Se documenta una diferencia que no es estadísticamente significativa. **T4L**: Hormona tiroxina libre. Fuente: Elaboración propia. $p < 0.05$.

9 Discusión

Presentamos el primer reporte que calcula los intervalos de referencia de TSH y T4L en una muestra de población gestante colombiana, en el primer y segundo/tercer trimestre de gestación.

Las recomendaciones actuales indican calcular los intervalos de referencia propios para cada población (4,9), sin embargo, en nuestro país no contamos con estudios de este tipo por lo cual se toman conductas basados en las recomendaciones generales de la ATA y la ETA, de considerar niveles normales de TSH entre 0.1 a 4 mUI/L en mujeres con embarazos espontáneos. Para nuestra población encontramos que el percentil 2.5 a percentil 97.5, es más amplio al propuesto en las guías previamente mencionadas (4,100), sin embargo, se asemeja a lo encontrado en la India (7). Lo que podría estar ocasionando sobre diagnóstico de hipotiroidismo primario gestacional, conllevando a costos y seguimiento probablemente innecesarios en esta población.

Al comparar nuestros resultados con estudios prospectivos poblacionales más grandes, como los realizados en Italia y Estados Unidos (101,102) encontramos un intervalo de referencia muy similar al de nuestro estudio. Con una pequeña diferencia respecto al límite superior de TSH informado por esos autores, siendo ligeramente más bajo para nuestra población colombiana (**Tabla 2**). Al comparar nuestros hallazgos con los intervalos de referencia de TSH reportados en población más cercana a la nuestra, estudios realizados entre 2016 y 2018 de México, Brasil y Chile, reportan límites inferiores TSH que van desde 0.04 hasta 0.13 mUI/L (6,103–105), inferior al hallado en nuestra muestra de 0.37 mUI/L (dato que atribuimos a la mayor edad de nuestras gestantes), mientras que el límite superior de referencia, es similar al de nuestra población (reportados entre 4.22 hasta 5.37 mUI/L) (**Tabla 2**). Podemos atribuir las diferencias en el límite inferior en primera instancia al diseño del estudio, ya que excluimos pacientes que suponían población enferma (con niveles muy bajos de TSH <0.01), por otro lado, puede ser el reflejo de cambios sutiles en la alimentación, suficiencia de yodo (no comprobada en varios de esos estudios), respecto a las otras poblaciones estudiadas. La mayoría de los estudios concuerdan en demostrar que el límite inferior de TSH es menor en la población gestante versus la no embarazada, concordante con lo encontrado en nuestra población (4,104). Clínicamente el límite inferior de TSH en el primer trimestre no representa tanto interés, dado que al hipertiroidismo subclínico no se le han logrado demostrar desenlaces materno fetales adversos y se han descrito maternas con niveles normalidad de TSH hasta 0.08 mUI/L (4).

Se plantea que el influjo de la suficiencia de yodo, la etnia, la edad, índice de masa corporal, raza y ubicación geográfica, son variables que generan un impacto en los niveles poblacionales de la TSH, haciendo necesaria la definición de intervalos específicos para cada población de interés. Seguir guiando nuestro abordaje clínico de tiroides en gestantes con rangos de otras poblaciones, podría estar generando errores en el diagnóstico y tratamiento.

Existen menos publicaciones que intenten calcular los niveles de TSH en el segundo/tercer trimestre, posiblemente en relación al menor interés en estos trimestres

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

46

de la gestación, dado que sus niveles durante este periodo tienden acercarse a los valores de la población no gestante, y adicionalmente el feto madura su eje tiroideo en esta etapa, haciéndolo autosuficiente e independiente de su madre. No por esto deja de ser importante conocer el intervalo de referencia de la TSH. Nuestro intervalo de referencia es similar al calculado en otros grupos de Finlandia, Estados Unidos y México (61,102,105), con un comportamiento similar a los intervalos del primer trimestre.

De resaltar, aunque hubo discretas diferencias en el valor de la TSH entre los trimestres evaluados, no encontramos diferencias significativas en la media de TSH, esto nos sugiere que podríamos usar un intervalo de referencia similar durante toda la gestación, al menos en nuestra población. Concordando con las últimas recomendaciones que sugieren una reducción del límite inferior en 0.4mUI/L y superior de 0.5mUI/L en el primer trimestre, con retorno a niveles pregestacionales hacia el final del embarazo (4,5).

A pesar de que no se recomienda la medición de valores de T4L en gestantes, quisimos analizarlos en nuestro estudio porque queríamos conocer cómo se comportaba frente a otras poblaciones y a lo largo de la gestación. Los valores de T4L para el primer trimestre son ligeramente inferiores pero muy cercanos a los documentados en otros estudios de Reino Unido, Finlandia, China, Chile que reportan T4L: 0.85-1.4/0.86-1.58/0.89-1.51/0.91-3.3 ng/dL respectivamente (61,101,103,106), posiblemente esto en relación al cambio del ensayo de inmunoanálisis de Alinity i Free T4 Abbott laboratories, usado en nuestra muestra, que al ser más específica, da valores ligeramente menores a los descritos en otras poblaciones. Concordante con la literatura documentamos una disminución de T4L con diferencia significativa ($p=0.003$) a medida que avanza la gestación (60,101–104), la cual principalmente se atribuye al cambio en la expresión de desyodinasas, sobre todo hacia la mitad y final del embarazo, así como reducción y estabilización de los niveles de β hCG a partir de la semana 12, alcanzando una meseta durante el resto de la gestación (11,17). Esto nos lleva a plantear que se debe realizar un ajuste de los límites de referencia de la T4L a medida que avanza el embarazo para evitar un diagnóstico inadecuado de hipotiroxinemia aislada del embarazo.

Las fortalezas de este estudio están dadas por que la muestra analizada es muy superior a la recomendada por las entidades como la (CLSI/IFCC) para el cálculo de intervalos de referencia, cercana a los estudios realizados a nivel global. Así mismo son los primeros datos que tenemos en la población colombiana y nos permiten tener más confianza en el diagnóstico y tratamiento de patología tiroidea en embarazo. Se incluyó población del oriente, centro y occidente del país, en ciudades que son puntos de referencia para otros sitios de Colombia. Todos los resultados de laboratorio fueron analizados con la misma calidad preanalítica y procesados en el mismo laboratorio, lo que limita el sesgo de medición. Dentro de las limitaciones, es un estudio retrospectivo lo que disminuye la posibilidad de controlar múltiples variables, sin embargo, se intentó controlar aquellas que pudieran afectar el resultado, para tratar de incluir población netamente sana (se excluyeron aquellos con historia conocida de enfermedad tiroidea), la medición de Anti TPO no se hace de manera rutinaria en la población gestante en Colombia, sin embargo, aquellas que lo tenían positivo fueron excluidas del análisis. No se midieron los niveles de yoduria de nuestra población, estudios como el realizado por el grupo de Uricoechea

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

47

y colaboradores (33), han demostrado suficiencia e incluso exceso de suplencia de yodo en Colombia, por lo que se asumió población suficiente para el estudio. No se pudieron controlar factores como embarazo gemelar, molar, o asistido por técnicas de reproducción in vitro, dado que no teníamos acceso a la historia clínica de los registros, sin embargo este tipo de embarazos tiene una incidencia en promedio de 30 por 1000 embarazos (117-118), lo que correspondería a nuestra población en menos de 20 registros de toda nuestra población. Así mismo es probable que la mayoría de este tipo de embarazos curse con TSH suprimida en primer trimestre, creemos que en caso de estar presente en nuestra muestra, posiblemente quedaron excluidos en la detección de valores extremos. Incluimos población que tuviese medición concurrente de TSH y T4L, sin embargo, las últimas guías colombianas de control prenatal indican que la medición de estas debe realizarse en población con factores de riesgo para alteraciones tiroideas en el embarazo, lo que pudiese generar sesgo de selección en nuestra muestra. Finalmente, al ser un estudio de corte transversal, estaba fuera de nuestro objetivo el evaluar los desenlaces materno fetales y cómo los niveles hormonales pudieran afectarlos, pero con los resultados obtenidos se abre un camino para la realización de estudios prospectivos que permitan determinar el impacto clínico en la población gestante colombiana y los de TSH encontrados en el presente estudio.

10 Conclusiones

Reportamos el primer estudio de población colombiana que calcula los intervalos de referencia de TSH y T4L en gestantes. Nuestros resultados sugieren rangos de referencia diferentes a los recomendados por asociaciones como la ATA, lo que podría conducir a sobrediagnóstico y tratamiento de enfermedades tiroideas en nuestra población embarazada. Así mismo no encontramos diferencias estadísticas significativas en los niveles de TSH en los diferentes trimestres, lo que nos sugiere que podríamos usar el mismo rango de referencia a lo largo de toda la gestación.

11 Recomendaciones

Al ser un estudio de corte transversal, estaba fuera de nuestro objetivo el evaluar los desenlaces materno fetales y cómo los niveles hormonales pudieran afectarlos, pero con los resultados obtenidos se abre un camino para la realización de estudios prospectivos que permitan determinar el impacto clínico en la población gestante colombiana y los de TSH encontrados en el presente estudio.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

50

12. Referencias

1. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* marzo de 1993;81(3):349-53.
2. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid Physiology in Pregnancy. *Endocr Pract.* junio de 2014;20(6):589-96.
3. Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-Induced Changes in Thyroid Function: Role of Human Chorionic Gonadotropin as Putative Regulator of Maternal Thyroid*. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 1991;73(4):824-31.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* marzo de 2017;27(3):315-89.
5. Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines—“The Italian Way”. *Thyroid.* mayo de 2018;28(5):551-5.
6. Rosario PW, Carvalho M, Calsolari MR. TSH reference values in the first trimester of gestation and correlation between maternal TSH and obstetric and neonatal outcomes: a prospective Brazilian study. *Arch Endocrinol Metab.* agosto de 2016;60(4):314-8.
7. Marwaha R, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar R, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 7 de marzo de 2008;115(5):602-6.
8. Morais NA de O e S de, Assis ASA de, Corcino CM, Saraiva DA, Berbara TMBL, Ventura CD de D, et al. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab.* agosto de 2018;62(4):386-91.
9. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de agosto de 2012;97(8):2543-65.
10. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 17 de febrero de 2017;54(2):102-16.
11. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid Disorders During Pregnancy. *Med Clin North Am.* marzo de 2012;96(2):235-56.
12. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FLR, et al. Human Fetal and Cord Serum Thyroid Hormones: Developmental Trends and Interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de agosto de 2004;89(8):4097-103.
13. Glinoe D, Nayer PD, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Steirteghem AV, et al. Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy*. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 1990;71(2):276-87.
14. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* junio de 2004;18(2):249-65.
15. Grün J, Meuris S, De Nayer P, Glinoe D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* junio de 1997;46(6):719-25.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

51

16. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol.* junio de 2011;209(3):283-97.
17. Kester MHA, Kaptein E, Van Dijk CH, Roest TJ, Tibboel D, Coughtrie MWH, et al. Characterization of Iodothyronine Sulfatase Activities in Human and Rat Liver and Placenta. *Endocrinology.* 1 de marzo de 2002;143(3):814-9.
18. Dentice M, Marsili A, Zavacki A, Larsen PR, Salvatore D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* julio de 2013;1830(7):3937-45.
19. Ferreiro B, Bernal J, Goodyer G, Branchard CL. Estimation of Nuclear Thyroid Hormone Receptor Saturation in Human Fetal Brain and Lung During Early Gestation*. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 1988;67(4):853-6.
20. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* noviembre de 2019;58(6):757-63.
21. Loubière LS, Vasilopoulou E, Bulmer JN, Taylor PM, Stieger B, Verrey F, et al. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta.* abril de 2010;31(4):295-304.
22. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem.* diciembre de 1999;45(12):2250-8.
23. Zhang X, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Peng S, et al. Gestation-specific changes in maternal thyroglobulin during pregnancy and lactation in an iodine-sufficient region in China: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* febrero de 2017;86(2):229-35.
24. Sirakov M, Skah S, Nadjar J, Plateroti M. Thyroid hormone's action on progenitor/stem cell biology: New challenge for a classic hormone? *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* julio de 2013;1830(7):3917-27.
25. Epstein FH, Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and Fetal Thyroid Function. *N Engl J Med.* 20 de octubre de 1994;331(16):1072-8.
26. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder W. Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence [Internet]. *Endotext.* [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/>
27. Washington, D.C.: National Academies Press; 2000. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment [Internet]. 2021. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/9956>
28. Wang Z, Li C, Teng Y, Guan Y, Zhang L, Jia X, et al. The Effect of Iodine-Containing Vitamin Supplementation During Pregnancy on Thyroid Function in Late Pregnancy and Postpartum Depression in an Iodine-Sufficient Area. *Biol Trace Elem Res.* noviembre de 2020;198(1):1-7.
29. World Health Organization, International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders, United Nations Children's Fund. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2007.
30. Rueda R, Pardo F. La prevención del bocio endémico en Colombia. *Boletín de la oficina sanitaria Panamericana.* diciembre de 1996;1:495-503.
31. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres C, Betancourt C, Torres L. Trastornos asociados a la deficiencia de yodo. 2012;34(2):27.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

52

32. Völzke H, Erlund I, Hubalewska-Dydejczyk A, Ittermann T, Peeters RP, Rayman M, et al. How Do We Improve the Impact of Iodine Deficiency Disorders Prevention in Europe and Beyond? *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):193-200.
33. Vargas Uricoechea H, Murillo Palacios J, Ramírez Bejarano LE. Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 17 de septiembre de 2020;7(2):87-98.
34. Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological Modes of Pregnancy Loss: Inflammation, Immune Effectors, and Stress. *Am J Reprod Immunol.* agosto de 2014;72(2):129-40.
35. Morelli S, Mandal M, Goldsmith LT, Kashani BN, Ponzio NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Res Rep Biol.* octubre de 2015;171.
36. Kim NY, Cho HJ, Kim HY, Yang KM, Ahn HK, Thornton S, et al. Thyroid Autoimmunity and its Association with Cellular and Humoral Immunity in Women with Reproductive Failures: THYROID AUTOIMMUNITY AND REPRODUCTIVE FAILURES. *Am J Reprod Immunol.* enero de 2011;65(1):78-87.
37. Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum: Thyroid associations. *Clin Endocrinol (Oxf).* abril de 2011;74(4):411-8.
38. Shields BM, Knight BA, Hill AV, Hattersley AT, Vaidya B. Five-Year Follow-Up for Women With Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2013;98(12):E1941-5.
39. Nambiar V, Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Kamalanathan S, Bandgar TR, et al. Prevalence and Impact of Thyroid Disorders on Maternal Outcome in Asian-Indian Pregnant Women. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1-6.
40. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* julio de 2018;6(7):575-86.
41. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 2006;91(7):2587-91.
42. Mammen JSR, Cappola AR. Autoimmune Thyroid Disease in Women. *JAMA.* 15 de junio de 2021;325(23):2392.
43. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy and the Postpartum Period: Relationship to Spontaneous Abortion. *Thyroid.* noviembre de 2001;11(11):1049-53.
44. Pradhan M, Anand B, Singh N, Mehrotra M. Thyroid peroxidase antibody in hypothyroidism: It's effect on pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* abril de 2013;26(6):581-3.
45. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* abril de 2010;162(4):643-52.
46. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 17 de mayo de 2011;342(may09 1):d2616-d2616.

**Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes
en una muestra de población colombiana**

53

47. Chen L-M, Zhang Q, Si G-X, Chen Q-S, Ye E, Yu L-C, et al. Associations between thyroid autoantibody status and abnormal pregnancy outcomes in euthyroid women. *Endocrine*. abril de 2015;48(3):924-8.
48. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal Thyroid Hypofunction and Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol*. julio de 2008;112(1):85-92.
49. Kumru P, Erdogdu E, Arisoy R, Demirci O, Ozkoral A, Ardic C, et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch Gynecol Obstet*. mayo de 2015;291(5):1047-54.
50. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol*. octubre de 2012;167(4):455-64.
51. Negro R. Thyroid autoimmunity and pre-term delivery: Brief review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. febrero de 2011;34(2):155-8.
52. Wasserman EE, Nelson K, Rose NR, Eaton W, Pillion JP, Seaberg E, et al. Maternal Thyroid Autoantibodies during the Third Trimester and Hearing Deficits in Children: An Epidemiologic Assessment. *Am J Epidemiol*. 21 de diciembre de 2007;167(6):701-10.
53. Williams FLR, Watson J, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Willatts P. Maternal and Umbilical Cord Levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in Term Infants and Neurodevelopmental Outcome at 5.5 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de febrero de 2013;98(2):829-38.
54. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, van Mil N, Jaddoe VWV, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, et al. Maternal Thyroid Autoimmunity During Pregnancy and the Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Problems in Children: The Generation R Study. *Thyroid*. febrero de 2012;22(2):178-86.
55. Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC. Racial Comparisons of Thyroid Function and Autoimmunity During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. diciembre de 2005;106(6):1365-71.
56. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of Autoantibodies on the Course of Pregnancy and Fetal Growth. *Obstet Gynecol*. septiembre de 1997;90(3):364-9.
57. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, van der Post JAM, van Wely M, Bloemenkamp KWM, et al. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials*. septiembre de 2015;44:134-8.
58. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*. 4 de abril de 2019;380(14):1316-25.
59. Bestwick JP, John R, Maina A, Guaraldo V, Joomun M, Wald NJ, et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: Expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta*. marzo de 2014;430:33-7.
60. La'ulu SL, Roberts WL. Ethnic Differences in First-Trimester Thyroid Reference Intervals. *Clin Chem*. 1 de junio de 2011;57(6):913-5.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

54

61. Männistö T, Surcel H-M, Ruukonen A, Vääräsmäki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early Pregnancy Reference Intervals of Thyroid Hormone Concentrations in a Thyroid Antibody-Negative Pregnant Population. *Thyroid*. marzo de 2011;21(3):291-8.
62. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. marzo de 2009;200(3):260.e1-260.e6.
63. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-Specific Changes in Maternal Thyroid Hormone, Thyrotropin, and Thyroglobulin Concentrations During Gestation: Trends and Associations Across Trimesters in Iodine Sufficiency. *Thyroid*. diciembre de 2004;14(12):1084-90.
64. Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, La'ulu SL, Kushnir MM, Meikle AW. Free Thyroid Hormones in Serum by Direct Equilibrium Dialysis and Online Solid-Phase Extraction–Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem*. 1 de abril de 2008;54(4):642-51.
65. Larsen PR, Alexander NM, Chopra IJ, Hay ID, Hershman JM, Kaplan MM, et al. Revised nomenclature for tests of thyroid hormones and thyroid-related proteins in serum. *Arch Pathol Lab Med*. diciembre de 1987;111(12):1141-5.
66. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 1 de septiembre de 2000;7(3):127-30.
67. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National Status of Testing for Hypothyroidism during Pregnancy and Postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de marzo de 2012;97(3):777-84.
68. Rotondi M, Capelli V, Chiovato L, Nappi RE. 2017 ATA guidelines on the management of thyroid dysfunctions in pregnancy: what do OB/GYNs need to know? *Gynecol Endocrinol*. 3 de abril de 2019;35(4):276-9.
69. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective Tissue, Glycosaminoglycans, and Diseases the Thyroid*. *Endocr Rev*. agosto de 1989;10(3):366-91.
70. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de julio de 2013;98(7):2725-33.
71. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. noviembre de 2005;63(5):560-5.
72. Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Effects of Maternal Hypothyroidism on Offspring Hippocampus and Memory. *Thyroid*. marzo de 2014;24(3):576-84.
73. Nelson SM, Haig C, McConnachie A, Sattar N, Ring SM, Smith GD, et al. Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. *BMJ*. 20 de febrero de 2018;k452.
74. Soledad HV. Trastornos tiroideos en el embarazo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. septiembre de 2013;24(5):761-7.
75. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. noviembre de 2014;24(11):1642-9.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

55

76. Korevaar TIM, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, et al. Hypothyroxinemia and TPO-Antibody Positivity Are Risk Factors for Premature Delivery: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 2013;98(11):4382-90.
77. The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 20 de agosto de 2019;322(7):632.
78. Maraka S, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi C-I, et al. Effects of increasing levothyroxine on pregnancy outcomes in women with uncontrolled hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* enero de 2017;86(1):150-5.
79. Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 16 de diciembre de 2016;29(24):3971-6.
80. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, et al. TSH Levels and Risk of Miscarriage in Women on Long-Term Levothyroxine: A Community-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de octubre de 2014;99(10):3895-902.
81. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* octubre de 2019;300(4):805-19.
82. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de abril de 2010;95(4):1699-707.
83. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2021;21(1):34.
84. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2010;95(9):E44-8.
85. Zhou Q, Wang C, Xu H, Li X. Impact of Preconception Treatment Initiation for Hypothyroidism on Neurocognitive Function in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de noviembre de 2020;105(11):e3919-28.
86. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2 de marzo de 2017;376(9):815-25.
87. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med.* 26 de abril de 2012;366(17):1640-1.
88. Jouyandeh Z, Hasani-Ranjbar S, Qorbani M, Larijani B. Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy. *Endocrine.* febrero de 2015;48(1):116-23.
89. Gómez Sanchez P, Arévalo Rodríguez I, Rubio Romero JA, Amaya-Guío J. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

56

complicaciones del embarazo, parto o puerperio. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2013;64(3):Guías No 11-15.

90. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* noviembre de 2001;24(10):763-9.
91. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149-63.
92. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and Magnitude of Increases in Levothyroxine Requirements during Pregnancy in Women with Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 15 de julio de 2004;351(3):241-9.
93. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid Hormone Early Adjustment in Pregnancy (The THERAPY) Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 2010;95(7):3234-41.
94. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 5 de enero de 2004 [citado 1 de marzo de 2022];42(7). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2004.118/html>
95. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* enero de 2009;46(1):8-17.
96. Muñoz Andanon A. Los intervalos de referencia biológicos [Internet]. [España]: Universidad de Zaragoza; 2017. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/70507/files/TAZ-TFG-2017-921.pdf>;
97. Solberg HE. The theory of reference values Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem Z Klin Chem Klin Biochem.* noviembre de 1983;21(11):749-60.
98. Dybkaer R. International federation of clinical chemistry (IFCC)1,2) the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem Z Klin Chem Klin Biochem.* noviembre de 1982;20(11):841-5.
99. Linnet K. Two-stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clin Chem.* 1 de marzo de 1987;33(3):381-6.
100. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
101. Bestwick JP, John R, Maina A, Guaraldo V, Joomun M, Wald NJ, et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: Expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta.* marzo de 2014;430:33-7.
102. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol.* julio de 2008;199(1):62.e1-62.e6.
103. Castillo C, Lustig N, Margozzini P, Gomez A, Rojas MP, Muzzo S, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges in the First Trimester of Pregnancy in an Iodine-Sufficient Country. *Endocrinol Metab.* 2018;33(4):466.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

57

104. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Latorre G, Margozzini P, Lyng T, et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. diciembre de 2016;85(6):942-8.
105. Quinn FA, Reyes-Mendez MA, Nicholson L, Compean LP, Tavera ML. Thyroid function and thyroid autoimmunity in apparently healthy pregnant and non-pregnant Mexican women. *Clin Chem Lab Med [Internet]*. 1 de enero de 2014 [citado 6 de febrero de 2022];52(9). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2014-0350/html>
106. Sheng Y, Huang D, Liu S, Guo X, Chen J, Shao Y, et al. Reference Intervals of Thyroid Hormones and Correlation of BMI with Thyroid Function in Healthy Zhuang Ethnic Pregnant Women. *BioMed Res Int*. 14 de noviembre de 2018;2018:1-8.
107. Quinn FA, Gridasov GN, Vdovenko SA, Krasnova NA, Vodopianova NV, Epiphanova MA, et al. Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. *Clin Chem Lab Med CCLM [Internet]*. 1 de enero de 2005 [citado 6 de febrero de 2022];43(11). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2005.212/html>
108. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler M-C, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol*. octubre de 2007;157(4):509-14.
109. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, et al. Association of First-Trimester Thyroid Function Test Values with Thyroperoxidase Antibody Status, Smoking, and Multivitamin Use. *Endocr Pract*. enero de 2008;14(1):33-9.
110. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9–13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust*. septiembre de 2008;189(5):250-3.
111. Bocos-Terraz J, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores J, Álvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes*. 2009;2(1):237.
112. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol*. mayo de 2009;160(5):791-7.
113. Baek K-H, Lee E-J, Kim Y-S. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med*. julio de 2007;13(7):310-7.
114. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Jaddoe VVW, et al. Maternal Early Pregnancy and Newborn Thyroid Hormone Parameters: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab*. febrero de 2012;97(2):646-52.
115. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of Thyroid Function During First-Trimester Pregnancy: What Is the Rational Upper Limit of Serum TSH During the First Trimester in Chinese Pregnant Women? *J Clin Endocrinol Metab*. enero de 2014;99(1):73-9.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

58

-
116. Johnson N, Chatrani V, Taylor-Christmas A-K, Choo-Kang E, Smikle M, Wright-Pascoe R, et al. Population Reference Values and Prevalence Rates following Universal Screening for Subclinical Hypothyroidism during Pregnancy of an Afro-Caribbean Cohort. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2014 [citado 6 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://etj.bioscientifica.com/doi/10.1159/000367654>.
117. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. enero de 2007;15:45-52.
118. Smith LK, Manktelow BN, Draper ES, Boyle EM, Johnson SJ, Field DJ. Trends in the incidence and mortality of multiple births by socioeconomic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ Open*. abril de 2014;4(4):e004514.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

59

Anexos

Anexo 1 β hCG Elecsys- Roche Diagnostics GmbH

07251025500V2.0

Elecsys HCG+ β

cobas®

REF			SYSTEM
07251025190	07251025500	300	cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
HCG-BETA	10072

Nota

El valor de hCG de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación empleado. Los valores de hCG de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse directamente entre sí y dan lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico.

En caso de cambiar de método de determinación de la hCG durante el control del tratamiento, confirme los valores durante un período de transición mediante mediciones paralelas con ambos métodos.

Uso previsto

Este inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la suma de la gonadotropina coriónica humana (hCG) además de la subunidad β de la hCG en suero y plasma humanos.

El test está concebido como ayuda:

- en la detección precoz y el seguimiento del embarazo. Asimismo, el presente análisis se combina con otros parámetros para evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). Para diagnosticar aberraciones cromosómicas se requieren análisis posteriores.
- en la oncología porque contribuye al manejo de pacientes con enfermedades trofoblásticas. Este test contribuye a detectar y controlar las células tumorales productoras de hCG tanto de origen ovárico, placentario como testicular.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanálizador **cobas e 801**.

Características

Al igual que la LH (hormona luteinizante), la FSH (hormona foliculostimulante) y la TSH (hormona estimulante de la tiroides), la gonadotropina coriónica humana (hCG) pertenece a la familia de las glicoproteínas y consiste en dos subunidades asociadas (cadenas α y β) que forman la hormona intacta.¹ Las cadenas α son casi idénticas en las 4 hormonas glicoproteicas, mientras que las cadenas β , responsables de las diferentes funciones hormonales específicas, están compuestas de manera altamente heterogénea.²

Durante el embarazo la placenta produce GCH mientras que, en mujeres no embarazadas, puede ser generada por tumores del trofoblasto, tumores de las células germinales con tejido trofoblástico y por ciertos tumores no trofoblásticos.³

La gonadotropina coriónica humana se compone de varias isoformas⁴ de diverso tamaño molecular. La función biológica de la hCG consiste en mantener el cuerpo lúteo durante el embarazo. También influye en la producción esteroide. El suero de embarazadas contiene principalmente hCG intacta.⁵

Valores elevados son indicio de coriocarcinomas, molas hidatidiformes o embarazos múltiples.

Valores disminuidos indican amenaza de aborto, aborto incompleto,⁶ embarazo ectópico, gestosis o muerte intrauterina.

La determinación de hCG+ β contribuye a evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down) en el segundo trimestre del embarazo, si se la evalúa junto con la AFP (alfa-fetoproteína) y otros parámetros tales como la exacta edad gestacional y el peso materno. En embarazadas con trisomía 21, la concentración de AFP sérica está reducida, mientras que la concentración de hCG+ β sérica constituye aproximadamente el doble de la media normal.⁷ El riesgo de trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo puede calcularse con un software apropiado (consultar la sección "Materiales requeridos adicionalmente, pero no suministrados") mediante el

algoritmo descrito por Wald⁸ y los parámetros específicos del test.^{7,9,10,11,12,13,14}

Concentraciones elevadas de hCG que no estén asociadas al embarazo se registran en pacientes con tumores de células germinales, ováricos, vesicales, pancreáticos, estomacales, pulmonares y hepáticos.^{2,15}

A continuación, se resume la prevalencia (%) de valores séricos aumentados de hCG + hCG+ β en varias enfermedades malignas: Coriocarcinoma testicular o placentario (100), mola hidatidiforme (97), tumor testicular no seminomatoso de células germinales (48-86), seminoma (10-22), cáncer pancreático - adenocarcinoma (11-80) y carcinoma de células insulares (22-50) - cáncer gástrico (0-52), cáncer ovárico, epitelial (18-41), cáncer de colon (0-37), pulmonar (0-36), cáncer de mama (7-25), hepatoma, cáncer hepático (17-21), tumores del intestino delgado (13) y carcinoma renal (10).^{14,16}

Las pruebas de hCG que detectan la hCG intacta y su subunidad libre β son marcadores bien establecidos que se aplican en el manejo de pacientes con tumores trofoblásticos¹⁶ y, junto con la AFP, de pacientes con tumores testiculares y otros tumores de células germinales.¹⁷

La combinación de anticuerpos monoclonales específicos empleados por el test Elecsys HCG+ β reconoce la hormona y formas cortadas de la hCG, el fragmento de núcleo β y la subunidad β libre. Los anticuerpos marcados con biotina y rutenio van dirigidos contra diferentes epítopos de la molécula de hCG.

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 6 μ L de muestra, anticuerpos monoclonales biotinilados anti-hCG y un anticuerpo monoclonal anti-hCG marcado con quelato de rutenio^(a) forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como HCG-BETA.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 13,2 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-hCG-biotina, 1 frasco, 19,7 mL: Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-hCG (ratón) 2.6 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 7.5; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-hCG-Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 21.0 mL: Anticuerpo monoclonal anti-hCG (ratón) marcado con quelato de rutenio 4.6 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.
Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

60

07251025500V2.0

Elecsys HCG+ β

cobas®

Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e pack** en **posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio o con EDTA di o tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: Pendiente 0.9-1.1 + coeficiente de correlación \geq 0.95.

Estable durante 5 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 12 meses a -20 °C (\pm 5 °C).¹⁸ Congelar sólo una vez.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 03302652190, HCG+ β CalSet para 4 x 1.0 mL
 - [REF] 11731416190, PreciControl Universal, para 4 x 3.0 mL o [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 4 x 3.0 mL
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
 - Equipo usual de laboratorio
 - Analizador **cobas e 801**
- Para calcular el riesgo de trisomía 21:
- Un software adecuado, como p. ej. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia para un único usuario [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia para varios usuarios
 - [REF] 04481798190, AFP, 100 pruebas
 - [REF] 04491742190, AFP, 200 pruebas
 - [REF] 07026706190, Elecsys AFP, 300 pruebas

- [REF] 04487761190, AFP CalSet II, para 4 x 1 mL

Accesorios para el analizador **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de limpieza
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e pack** refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e pack**.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al 4.º estándar internacional de gonadotropina coriónica del Instituto Nacional de Estándares Biológicos (NIBSC), código 75/589.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: Efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con reactivos frescos de un **cobas e pack** registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e pack** en el analizador)
- en caso necesario; por ejemplo, si el control de calidad está fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Universal o PreciControl Tumor Marker.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e pack** y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en mIU/mL o U/L).

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

61

07251025500V2.0

Elecsys HCG+β

cobas®

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Las mujeres con insuficiencia renal pueden presentar niveles elevados de hCG en ausencia de un tumor.¹⁹

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirubina	≤ 1129 μmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 287 nmol/L o ≤ 70 ng/mL
Factores reumatoídes	≤ 1200 U/mL

Criterio: Para concentraciones de entre 0.2-5 mUI/mL se obtuvo una desviación de ± 0.500 mUI/mL. Para concentraciones de entre 5-10000 mUI/mL se obtuvo una desviación de ± 10 %

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de hCG de hasta 750000 mUI/mL.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido, sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.200-10000 mUI/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 0.200 mUI/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 10000 mUI/mL o bien diluidos por el factor 100 respectivamente hasta 1000000 mUI/mL.

Límites inferiores de medición

Límite del Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite del Blanco = 0.100 mUI/mL

Límite de Detección = 0.200 mUI/mL

Límite de Cuantificación = 0.250 mUI/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación intermedio para la precisión de ≤ 20 %.

Dilución

Las muestras con concentraciones de hCG superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución de 1:100 (por los analizadores o de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe superar los 100 mUI/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

Valores teóricos

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico efectuado en Bélgica, Francia y Alemania con el test HCG+β [REF] 03271749190). El estudio N° BO1P019 ha sido realizado en marzo del 2003.

Muestras de suero de personas sanas:

- ≤ 1 mUI/mL de hCG para el 97.5 % de los valores de 181 mujeres sanas, no embarazadas y premenopáusicas. El límite de confianza superior del 95 % correspondiente se eleva a hasta 5.3 mUI/mL.
- ≤ 7 mUI/mL de hCG para el 97.5 % de los valores de 143 mujeres sanas postmenopáusicas. El límite de confianza superior del 95 % correspondiente se eleva a hasta 8.3 mUI/mL.
- < 2 mUI/mL de hCG para el 97.5 % de los valores obtenidos de un grupo de 290 hombres. El límite de confianza superior del 95 % correspondiente se eleva a hasta 2.6 mUI/mL.
- En el curso del embarazo (semanas de embarazo completas - definidas como semanas cumplidas tras iniciarse la última menstruación) se obtuvieron los siguientes valores:

Sólo se proporcionaron los datos para las semanas de gestación para las cuales el número de casos (n) era superior a 10.

Semanas de gestación	N	hCG (mUI/mL)	
		Mediana	Percentiles 5-95
3	25	17.5	5.8-71.2
4	43	141	9.5-750
5	23	1388	217-7138
6	19	3339	158-31795
7	13	39759	3697-163563
8	23	90084	32065-149571
9	23	106257	63803-151410
10	20	85172	46509-186977
12	17	66676	27832-210612
14*	67	34440	13950-62530
15*	666	28962	12039-70971
16*	766	23930	9040-56451
17*	190	20860	8175-55868
18*	64	19817	8099-58176

* Se han evaluado las muestras de suero de un total de 1753 embarazadas medidas con los test Elecsys HCG+β y Elecsys AFP en 5 centros clínicos obtenidas en las semanas de gestación 14 a 18, dado que éstas constituyen las semanas más relevantes para evaluar el riesgo de trisomía 21.

Los resultados individuales fueron analizados en cuanto a la distribución normal de los valores logarítmicos de los múltiplos de la mediana (MoM). Las desviaciones estándar obtenidas para los valores MoM son comparables a los citados en la bibliografía.

Distribución de los resultados del test Elecsys HCG+β en personas sanas y pacientes con enfermedades benignas y malignas:

Los resultados obtenidos de pacientes que sufren enfermedades benignas y malignas se resumen a partir de las determinaciones obtenidas con las pruebas HCG+β, [REF] 03271749190 y HCG+β, [REF] 11973193122.

Concentración mUI/mL	N	Porcentaje (%)				
		≤ 2	> 2 - ≤ 7	> 7 - ≤ 100	> 100	> 1000
Personas sanas	614					
Hombres	290	97.9	2.1	0	0	0

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

62

0725102550V2.0

Elecsys HCG+β

Concentración mIU/mL	N	Porcentaje (%)				
		≤ 2	> 2 - ≤ 7	> 7 - ≤ 100	> 100	> 1000
Mujeres premenopáusicas	181	98.9	1.1	0	0	0
Mujeres postmenopáusicas	143	53.1	46.2	0.7	0	0
Enfermedades malignas	839					
Coriocarcinoma	64	10.9	10.9	21.9	10.9	45.3
Seminoma	29	89.7	3.4	6.9	0	0
Tumor de las células germinales	109	78.0	3.7	0.9	5.5	11.9
Tumor del saco vitelino	45	20.0	6.7	22.2	8.9	42.2
Cáncer ovárico	38	76.3	18.4	5.3	0	0
Enfermedades trofoblásticas gestacionales	169	19.5	10.7	29.6	20.1	20.1
Mola	72	1.4	4.2	26.4	27.8	40.3
Otras	313	52.7	13.1	8.6	11.8	13.7

Nota: Para el análisis prenatal se recomienda volver a evaluar los valores de la mediana periódicamente (cada 1 a 3 años) y siempre que se efectúen cambios metodológicos.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento del test en el analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 801					
Muestra	Media mIU/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE mIU/mL	CV %	DE mIU/mL	CV %
Suero humano 1	1.12	0.047	4.2	0.071	6.3
Suero humano 2	5.82	0.162	2.8	0.248	4.3
Suero humano 3	2592	62.6	2.4	98.5	3.8
Suero humano 4	5934	125	2.1	233	3.9
Suero humano 5	9672	287	3.0	427	4.4
PrecControl U ^β 1	5.90	0.147	2.5	0.239	4.0
PrecControl U2	46.7	0.989	2.1	1.62	3.5
PrecControl TM ^β 1	9.94	0.291	2.9	0.483	4.9
PrecControl TM2	1128	28.4	2.5	56.6	5.0

b) U = Universal

c) TM = Tumor Marker

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys HCG + β, [REF: 07251025190 (analizador cobas e 801; y) y el test Elecsys HCG + β, [REF: 03271749190 (analizador cobas e 601; x) generó las siguientes correlaciones (en mIU/mL):

Número de muestras de suero medidas: 127

Passing/Bablok²⁰ Regresión lineal
 $y = 0.945x + 0.205$ $y = 0.945x + 0.482$
 $r = 0.991$ $r = 1.00$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.290 y 9986 mIU/mL.

Especificidad analítica

Para los anticuerpos monoclonales empleados se han obtenido las siguientes reacciones cruzadas:

Sustancia	Concentración añadida mIU/mL	Reactividad cruzada %
LH	4000	n. d. ^{d)}
FSH	4000	0.1
TSH	2000	n. d.

d) n. d. = no detectable

Referencias bibliográficas

- Schwarz S, Berger P, Wick G. The Antigenic Surface of Human Chorionic Gonadotropin as Mapped by Murine Monoclonal Antibodies. *Endocrinology* 1986;118(1):189-197.
- Sturgeon CM, McAllister EJ. Analysis of hCG: clinical applications and assay requirements. *Ann Clin Biochem* 1998;35:460-491.
- Hoermann R, Berger P, Spoettl G, et al. Immunological Recognition and Clinical Significance of Nicked Human Chorionic Gonadotropin in Testicular Cancer. *Clin Chem* 1994;40(12):2306-2312.
- Choi J, Schmitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: Origins of difference. *Mol Cell Endocrinology*. 2014;383:203-213.
- Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997;43(12):2233-2243.
- Thomas CMG, Reijnders FJL, Segers MFG, et al. Human Chorionic Gonadotropin (hCG): Comparisons between Determinations of Intact hCG, Free hCG β-Subunit, and "Total" hCG + β in Serum during the First Half of High-Risk Pregnancy. *Clinical Chemistry* 1990;36(4):651-655.
- Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125, deutsche Auflage 1998:1149-1150.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-402.
- Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1989;26:452-458.
- Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:52-60.
- Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be estimated and what factors influence their value? *Statistics Medicine* 1997;16:1481-1495.
- Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. *Hum Genet Vol* 1981;59:232-234.
- Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995;15:1057-1065.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

63

07251025500V2.0

Elecsys HCG+ β

cobas®


- 14 Thomas L. Human chorionic gonadotropin (hCG). In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1119-1121, 8th German edition 2012:11876-1877.
- 15 Marcellac I, Troalen F, Bidart JM, et al. Free Human Chorionic Gonadotropin β Subunit in Gonadal and Nongonadal Neoplasms. Cancer Res 1992;52:3901-3907.
- 16 Mann K, Hörmann R. hCG (human chorionic gonadotropin). In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:971-976, 8th German edition 2012:1668-1669.
- 17 Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. Clin Chem 2002;48(8):1151-1159.
- 18 Quality of Diagnostic Samples Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German United Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 3rd Edition 2009:page 47.
- 19 Hubiont C, Doutrelepon JM, Vanherveghem JM, et al. Comparison of human chorionic gonadotropin and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in nonpregnant patients undergoing hemodialysis. 1986;43(2):149-50.
- 20 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.
© 2016, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

64

Anexo 2: Alinity i TSH Reagent Kit - Abbott laboratories

Alinity i TSH Reagent Kit



Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en febrero de 2018.

REF 07P4820

REF 07P4830

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

■ NOMBRE

Alinity i TSH Reagent Kit (equipo de reactivos)

■ FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i TSH es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de hormona tiroestimulante (TSH) humana en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i.

■ RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

La hormona tiroestimulante (TSH) humana o tirotropina es una glucoproteína con una masa molecular de aproximadamente 28 000 daltons, sintetizada por las células basófilas (tirotropas) de la hipófisis anterior.¹ La TSH se compone de dos subunidades unidas por enlaces no covalentes, denominadas alfa y beta. Aunque la subunidad alfa de la TSH es común a la hormona luteinizante (LH), a la hormona foliculoestimulante (FSH) y a la gonadotropina coriónica humana (hCG), las subunidades beta de estas glucoproteínas son específicas de la hormona y le confieren su identidad biológica e inmunológica. Ambas subunidades, alfa y beta, son necesarias para que exista actividad biológica.¹ La TSH estimula la producción y la secreción de las hormonas tiroideas metabólicamente activas, tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃), mediante su interacción con un receptor específico situado en la superficie de la célula tiroidea.² La T₃ y T₄ regulan diversos procesos bioquímicos en el organismo que son esenciales para el desarrollo y la actividad metabólica y neuronal normales.

La síntesis y la secreción de la TSH es estimulada por la hormona liberadora de la tirotropina (TRH), que es un tripéptido hipotalámico que se produce en respuesta a concentraciones bajas de hormonas tiroideas circulantes.^{3, 4} Las concentraciones bajas de T₃ y T₄ suprimen la producción de TSH mediante un mecanismo clásico de retroacción inhibitoria. En otros trabajos se indica también que la somatostatina y la dopamina ejercen un control inhibitorio sobre la liberación de TSH, lo que sugiere que el hipotálamo puede ejercer una influencia tanto inhibitoria como estimulante sobre la producción de TSH en la hipófisis.⁵ Un trastorno a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas tiene como consecuencia una producción disminuida (hipotiroidismo) o aumentada (hipertiroidismo) de T₄ o T₃. En los casos de hipotiroidismo primario, las concentraciones de T₃ y T₄ son bajas y las de TSH significativamente elevadas.⁶ En los casos de una disfunción hipofisiaria, debida a una enfermedad intrínseca del hipotálamo o de la hipófisis, p. ej., hipotiroidismo central, se observan a menudo valores basales normales o ligeramente elevados de TSH a pesar de la presencia de valores claramente disminuidos de T₄ o T₃. Estos valores no apropiados de TSH se deben a una reducción de la bioactividad de la TSH, frecuentemente observada en tales casos, por lo que se recomienda una estimulación con TRH para confirmar el diagnóstico. En el hipotiroidismo secundario se manifiesta habitualmente una respuesta disminuida de la TSH frente a la TRH, mientras que en el hipotiroidismo terciario, la respuesta de la TSH a la TRH puede ser normal, prolongada o exagerada.^{7,9}

El hipertiroidismo primario (p. ej., la enfermedad de Graves-Base-dow, o el bocio nodular) se asocia a concentraciones elevadas de hormonas tiroideas y a concentraciones disminuidas o no detectables de TSH.¹⁰ La estimulación con TRH se ha utilizado en el diagnóstico del hipertiroidismo. Los pacientes hipertiroides muestran una respuesta anormal a la estimulación con TRH.¹¹ Además, las dosis elevadas de glucocorticoides, somatostatina, dopamina y las dosis de sustitución de hormonas tiroideas reducen o eliminan completamente la respuesta de la TSH a la TRH.^{11, 12}

Por su sensibilidad limitada, los ensayos tradicionales para la TSH en suero no se utilizaban como análisis primario para la determinación del estado tiroideo.¹³ Los ensayos sensibles para TSH actualmente en uso, que tienen una mayor capacidad para distinguir claramente entre las poblaciones eutiroideas e hipertiroides, han cambiado las técnicas de análisis de la función tiroidea. La sensibilidad funcional, utilizada para determinar la exactitud de la medición de concentraciones bajas, ha reemplazado a la sensibilidad analítica.¹⁴ La Asociación Americana de Tiroides (*American Thyroid Association*) ha recomendado oficialmente el uso de la sensibilidad funcional como medio para determinar la sensibilidad de los ensayos para TSH,¹⁵ a pesar de que la sensibilidad analítica se sigue utilizando habitualmente. Los ensayos de TSH de tercera generación presentan un coeficiente de variación interensayos del 20 % a una concentración < 0.02 µIU/mL y son de gran ayuda a la hora de distinguir entre pacientes hipertiroides y aquellos con concentraciones disminuidas de TSH, observadas en hipertiroidismos subclínicos y en otras enfermedades no tiroideas.¹⁶ Otros análisis tiroideos (estimación de la T₄ libre, T₄ total, captación de la tiroxina y T₃ total) junto con la posibilidad de medir exactamente concentraciones bajas de TSH, aumentan la eficiencia en el diagnóstico del estado funcional tiroideo.¹⁷

El ensayo Alinity i TSH se utiliza como ayuda en la evaluación del estado funcional tiroideo y en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades tiroideas.

■ PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de 2 pasos para la determinación cuantitativa de hormona tiroestimulante (TSH) humana en suero y plasma humanos y utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Se combinan la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo anti-β TSH y el diluyente del ensayo TSH y se incuban. La TSH presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpo anti-TSH. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de anti-α TSH marcado con acridinio para crear la mezcla de reacción y se incuban. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora.

La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de TSH en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

Si desea información adicional sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 3.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

65

REACTIVOS

Contenido del equipo

Alinity i TSH Reagent Kit 07P48

NOTA: algunas presentaciones del equipo no se encuentran disponibles en todos los países. Si desea más información, póngase en contacto con su distribuidor local.

Los volúmenes (mL) enumerados en la tabla siguiente indican el volumen por cartucho.

REF	07P4820	07P4830
Análisis por cartucho	100	600
Número de cartuchos por equipo	2	2
Análisis por equipo	200	1200
MICROPARTICLES	5.4 mL	24.8 mL
CONJUGATE	4.9 mL	24.3 mL
ASSAY DILUENT	6.6 mL	33.6 mL

MICROPARTICLES Micropartículas recubiertas de anticuerpo (monoclonal, de ratón) anti- β TSH en tampón TRIS con estabilizantes proteínicos (bovinos). Concentración mínima: 0.07 % de partículas sólidas. Conservantes: agentes antimicrobianos.

CONJUGATE Conjugado de anticuerpo (monoclonal, de ratón) anti- α TSH marcado con acridinio en tampón MES con estabilizantes proteínicos (bovinos). Concentración mínima: 60 ng/mL. Conservante: agente antimicrobiano.

ASSAY DILUENT Tampón TRIS. Conservantes: agentes antimicrobianos.

Advertencias y precauciones

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**

Precauciones de seguridad

PRECAUCIÓN: este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.¹⁸⁻²¹

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:

ASSAY DILUENT



ADVERTENCIA	Contiene TRIS hidroximetil aminometano e hidrocloreto de trometamina.
H319	Provoca irritación ocular grave.
H315	Provoca irritación cutánea.
H335	Puede irritar las vías respiratorias.
Prevención	
P264	Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.

Respuesta	
P305+P351+P338	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
P337+P313	Si persiste la irritación ocular: consultar a un médico.
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
P332+P313	En caso de irritación cutánea: consultar a un médico.
P362+P364	Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
P304+P340	EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.
P312	Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/ médico si la persona se encuentra mal.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

Manejo de los reactivos

- Una vez recibido, invierta delicadamente el equipo de reactivos que no se haya abierto girándolo 180 grados, 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia arriba y a continuación 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia abajo. Esto garantiza que el líquido cubra todas las paredes de los frascos en los cartuchos. Durante el transporte de los reactivos, las micropartículas se pueden asentar en el septo del reactivo.
 - Marque la casilla en el equipo de reactivos para indicar a los demás usuarios que se han realizado las inversiones.
- Después del mezclado, coloque los cartuchos de reactivos en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Si un cartucho de reactivo se cae, colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Se puede formar espuma o burbujas en los reactivos. Las burbujas pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho y provocar una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, podría alterar los resultados.

Si desea información detallada sobre las precauciones de manejo de los reactivos durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 7.

Almacenamiento de los reactivos

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir	2 °C a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacénelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical, invierta delicadamente el cartucho 10 veces y colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

66

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
En el sistema	Temperatura del sistema	30 días	
Abierto	2 °C a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almácenelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical durante el almacenamiento, deseche el cartucho. No reutilice los tapones de los reactivos originales ni los tapones de sustitución, debido al riesgo de contaminación y a la posibilidad de afectar al funcionamiento de los reactivos.

Los reactivos se pueden almacenar dentro o fuera del sistema. Si se retiran del sistema, almacene los reactivos con tapones de sustitución nuevos en posición vertical de 2 a 8 °C. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en sus bandejas o cajas originales para asegurarse de que permanecen en posición vertical.

Si desea información sobre cómo descargar los reactivos, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado o se produce un error en la calibración, puede ser indicio de descomposición de los reactivos. Los resultados del ensayo no son válidos y el análisis de las muestras se debe repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Si desea información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.

FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar el fichero del ensayo Alinity i TSH en el analizador Alinity i.

Si desea información detallada sobre la instalación del fichero del ensayo y sobre la visualización y la modificación de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 2.

Si desea información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5. Si desea una descripción detallada de los procedimientos del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

Unidades alternativas

Para seleccionar una unidad alternativa, modifique el parámetro del ensayo "Unidades de resultados".

Fórmula de conversión:

(Concentración en unidades predeterminadas) X (Factor de conversión) = (Concentración en unidades alternativas)

Unidades predeterminadas	Factor de conversión	Unidades alternativas
µIU/mL	1	mIU/L

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPÉCIMENES PARA EL ANÁLISIS

Tipos de especímenes

Los tipos de especímenes indicados a continuación se validaron para su uso con este ensayo.

Para este ensayo no han sido validados otros tipos de especímenes ni otros tipos de tubos de recogida.

Tipos de especímenes	Tubos de recogida
Suero	Suero Separador de suero
Plasma	Heparina de litio Heparina de sodio EDTA de potasio

- El instrumento no puede comprobar el tipo de espécimen utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de espécimen adecuado para este ensayo.

Condiciones de los especímenes

- Antes de centrifugar, compruebe que la formación del coágulo en los especímenes de suero se haya completado. Algunos especímenes, especialmente los de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante o trombolítico, pueden presentar tiempos de coagulación prolongados. Si los especímenes se centrifugan antes de que se complete la formación del coágulo, la presencia de fibrina o de partículas en suspensión puede causar resultados erróneos. Centrifugue los especímenes que contienen fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión. Tenga en cuenta que las concentraciones de fibrina capaces de interferir pueden estar presentes en muestras que no tienen partículas en suspensión obvias o visibles.
- Si no puede verificar que la recogida y la preparación de los especímenes se hayan realizado de forma correcta, o si se han producido deficiencias en el transporte o en su manejo, se recomienda volver a centrifugar. La centrifugación se debe realizar de tal forma que se eliminen las partículas en suspensión. Existe una probabilidad mayor de que las alícuotas vertidas, contrariamente a las pipeteadas, desde tubos de especímenes que no incluyan separadores de suero contengan partículas en suspensión que provoquen resultados disminuidos.
- No seguir las instrucciones puede causar resultados más bajos de lo debido en los especímenes.
- Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables para evitar la contaminación cruzada.

Preparación para el análisis

- Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de especímenes. La separación por gravedad no es suficiente para la preparación de los especímenes.
- Los especímenes no deben presentar burbujas. Si las hubiese, retírelas con un bastoncillo antes del análisis. Para evitar la contaminación cruzada, utilice un bastoncillo nuevo para cada espécimen.
- El procesamiento insuficiente de las muestras o las deficiencias durante el transporte pueden causar resultados erróneos.

Antes del análisis y para asegurar la reproducibilidad de los resultados, vuelva a centrifugar los especímenes si:

- contienen fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión.
- NOTA: si se observa fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión, mezcle en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos 10 veces antes de volver a centrifugar.

Prepare los especímenes congelados como se indica a continuación:

- Antes de mezclarlos, los especímenes congelados deben descongelarse por completo.
- Mezcle bien los especímenes descongelados en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos 10 veces.
- Compruebe visualmente los especímenes. Si observa capas o estratificación, mezcle hasta que los especímenes sean visiblemente homogéneos.
- Si los especímenes no se mezclan bien, se pueden obtener resultados incoherentes.
- Vuelva a centrifugar los especímenes.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

67

Repetición de la centrifugación de los especímenes

- Transfiera los especímenes a un tubo de centrifuga y centrifugue.
- Para el análisis, dispense el espécimen clarificado en una copa de muestra o en un tubo secundario. Para especímenes centrifugados con una capa de lípidos, se debe transferir sólo el espécimen clarificado sin el material lipídico.

Almacenamiento de los especímenes

Tipo de espécimen	Temperatura	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones especiales
Suero/plasma	2 °C a 8 °C	7 días	Si el análisis se retrasa más de 7 días, almacene los especímenes congelados a una temperatura igual o inferior a -10 °C.
	Igual o inferior a -10 °C	6 meses	En los especímenes almacenados congelados a una temperatura igual o inferior a -10 °C durante 6 meses no se observaron diferencias en el rendimiento.

Si el análisis se retrasa más de 24 horas, retire el coágulo, los eritrocitos o el gel separador del suero o plasma.

Evite realizar múltiples ciclos de congelación y descongelación.

Transporte de los especímenes

Los especímenes se deben empaquetar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

07P48 Alinity i TSH Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- Alinity i TSH assay file (fichero del ensayo)
- 07P4801 Alinity i TSH Calibrators (calibradores)
- 07P4810 Alinity i TSH Controls (controles) u otros controles comercializados
- 09P1540 Alinity i Multi-Assay Manual Diluent (diluyente manual multiensayo)
- Alinity Trigger Solution (solución activadora)
- Alinity Pre-Trigger Solution (solución preactivadora)
- Alinity i-series Concentrated Wash Buffer (tampón de lavado concentrado)

Si desea información sobre los materiales necesarios para el funcionamiento del instrumento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 1.

Si desea información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9.

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada sobre cómo procesar un ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

- Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 4 para asegurar que haya suficiente espécimen.
- Para reducir los efectos de la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el ensayo.
- Número máximo de replicados analizados con la misma copa de muestra: 9

Prioritaria:

- Volumen de muestra para el primer análisis: 163 µL
- Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 113 µL
- ≤ 3 horas en el gestor de reactivos y muestras:
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 163 µL
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 113 µL
- > 3 horas en el gestor de reactivos y muestras:
 - Sustituya con una alícuota recién preparada de la muestra.

- Consulte las instrucciones de uso de los calibradores Alinity i TSH o de los controles Alinity i TSH para información sobre la preparación y el uso.
- Para información general sobre el funcionamiento del analizador, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo es importante realizar los procedimientos de mantenimiento habituales descritos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos de su laboratorio así lo requieren.

Procedimiento para la dilución de las muestras

Las muestras con una concentración de TSH superior a 100.0000 µIU/mL (100.0000 mIU/L) se señalarán con una alerta tipo "> 100.0000 µIU/mL" (> 100.0000 mIU/L) y se pueden diluir con el protocolo de dilución automática o con el procedimiento de dilución manual.

Protocolo de dilución automática

El sistema realiza una dilución al 1:5 de la muestra y calcula automáticamente la concentración multiplicando el resultado por el factor de dilución.

Procedimiento de dilución manual

Dilución recomendada: 1:10

Se recomienda que las diluciones no superen 1:10.

Añada 30 µL de muestra a 270 µL de diluyente manual multiensayo Alinity i.

El usuario debe introducir el factor de dilución en la pestaña Muestra o Control de la pantalla Crear petición. El sistema utiliza este factor de dilución para calcular automáticamente la concentración de la muestra y comunicar el resultado.

Si el usuario no introduce el factor de dilución, se debe multiplicar manualmente el resultado por el factor de dilución correspondiente antes de comunicar dicho resultado. Si el resultado de una muestra diluida es menor al valor inferior del intervalo de medida de 0.0083 µIU/mL (0.0083 mIU/L), no comunique el resultado. Repita el ensayo utilizando una dilución adecuada.

Si desea información detallada sobre la petición de diluciones, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Calibración

Si desea instrucciones sobre la realización de una calibración, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Cada control del ensayo se debe analizar para evaluar la calibración del ensayo.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad estadísticos utilizados para monitorizar y controlar el funcionamiento del sistema, como se describe en el apartado Procedimientos de control de calidad de estas instrucciones de uso.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

68

- Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

Es posible que tenga que calibrar de nuevo este ensayo una vez realizado el mantenimiento de componentes o subsistemas importantes o tras la realización de procedimientos del Servicio Técnico.

Procedimientos de control de calidad

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo Alinity i TSH es el análisis de una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso.

Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las normativas vigentes y los criterios de control de calidad de su laboratorio. Para establecer límites de control estadísticos, cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados e intervalos de valores aceptables para cada lote de controles nuevo y para cada control de diferente concentración clínicamente relevante. Para ello, se puede analizar un mínimo de 20 replicados durante varios días (de 3 a 5 días) y utilizar los resultados obtenidos para establecer la media esperada (valor diana) y la variabilidad sobre esta media (intervalo de valores aceptables) para el laboratorio. Entre las causas de variaciones que se pueden dar y que se deben incluir en este estudio para que sea representativo del funcionamiento futuro del sistema se incluyen:

- Diversas calibraciones almacenadas
- Diversos lotes de reactivos
- Diversos lotes de calibradores
- Diferentes módulos de procesamiento (si procede)
- Datos recogidos en diferentes momentos del día

Consulte las recomendaciones generales publicadas sobre los controles de calidad, por ejemplo, el protocolo C24-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) u otras directrices relacionadas.²²

- Si se requiere una monitorización de los controles más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por su laboratorio, los resultados de las muestras se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo. Para información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.
- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados del control de calidad y los criterios de aceptación.

Los controles comercializados se deben utilizar según las directrices y las recomendaciones del fabricante del control. Los intervalos de valores aceptables proporcionados en las instrucciones de uso de los controles se deben usar sólo con fines orientativos.

Para el material de control utilizado, el laboratorio debe asegurarse de que la matriz del material de control sea adecuada para su uso con el ensayo según lo establecido en las instrucciones de uso del ensayo.

Guía para el control de calidad

Consulte la publicación "Basic QC Practices" del Dr. James O Westgard, para obtener directrices sobre prácticas de control de calidad en el laboratorio.²³

Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas del ensayo, consulte Verificación de las especificaciones analíticas de los ensayos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

RESULTADOS

Cálculo

El ensayo Alinity i TSH utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PL₂ Y ponderado) para generar la calibración y obtener los resultados.

Si desea información sobre las unidades alternativas, consulte el apartado FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO, Unidades alternativas de estas instrucciones de uso.

Alertas

Para algunos resultados puede aparecer información en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Intervalo de medida

El intervalo de medida se define como el intervalo de valores en $\mu\text{IU/mL}$ (mIU/L) que se ajusta a los límites establecidos para un funcionamiento aceptable en cuanto a la linealidad, la imprecisión y el sesgo.

El intervalo de medida del ensayo Alinity i TSH es de $0.0083 \mu\text{IU/mL}$ a $100.0000 \mu\text{IU/mL}$ (0.0083 mIU/L a 100.0000 mIU/L).

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Los especímenes se DEBEN procesar siguiendo las instrucciones del fabricante de los tubos de ensayo. Realizar un procesamiento inadecuado, como no respetar el tiempo recomendado de coagulación, el tiempo de centrifugación, la velocidad y las técnicas de preparación de las muestras, puede provocar resultados inexactos.
- Los resultados se deben utilizar junto con otros datos; p. ej., síntomas, resultados obtenidos con otros análisis y observaciones clínicas.
- Si los resultados del ensayo Alinity i TSH no son coherentes con los datos clínicos, se recomienda realizar análisis adicionales para confirmar los resultados.
- Un posible hipertiroidismo basado en concentraciones bajas o no detectables de TSH se debe confirmar con análisis adicionales de la función tiroidea y otros datos clínicos.
- Los especímenes de pacientes que hayan recibido preparados a base de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos o terapéuticos pueden contener anticuerpos humanos antiratón (HAMA). Estos especímenes pueden dar valores falsamente elevados o disminuidos al analizarlos con equipos de ensayos como Alinity i TSH que utilicen anticuerpos monoclonales de ratón. Para fines diagnósticos puede ser necesaria información adicional.^{24, 25}
- Los anticuerpos heterófilos presentes en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoanálisis *in vitro*. Las muestras de pacientes habitualmente en contacto con animales o con productos procedentes de suero animal pueden ser propensas a esta interferencia y dar valores anómalos. Para fines diagnósticos puede ser necesaria información adicional.²⁶

VALORES ESPERADOS

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. Se recomienda que cada laboratorio determine su propio intervalo de valores de referencia basado en las características específicas de la población y la localidad.

Se obtuvo un intervalo de valores de referencia de $0.35 \mu\text{IU/mL}$ a $4.94 \mu\text{IU/mL}$ (intervalo de confianza del 99 %) al analizar especímenes de suero procedentes de 549 individuos determinados como normales con los ensayos AxSYM Ultrasensitive hTSH II y AxSYM Free T₄.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

69

■ CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. El analizador Alinity i y ARCHITECT i System utilizan los mismos reactivos y cocientes muestra/reactivo.

Salvo que se especifique de otro modo, todos los estudios se realizaron en el analizador Alinity i.

Imprecisión

Imprecisión intralaboratorio

Se realizó un estudio según el protocolo EP05-A2 del CLSI. Se realizaron análisis utilizando 1 lote de equipo de reactivos Alinity i TSH, 1 lote de calibradores Alinity i TSH, 1 lote de controles Alinity i TSH y 1 instrumento. Se analizaron 3 paneles preparados en tampón en un mínimo de 2 replicados, 2 veces al día, durante 20 días.²⁷

Muestra	n	Media	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
		µIU/mL (mIU/L)	D.E.	%CV	D.E.	%CV
Panel 1	119	0.0949	0.00141	1.5	0.00187	2.0
Panel 2	120	6.1453	0.07995	1.3	0.08970	1.5
Panel 3	119	30.2624	0.47546	1.6	0.62563	2.1

^a Incluye la variabilidad intraserial, interserial e interdiaria.

Límites inferiores de medida

Se realizó un estudio según el protocolo EP17-A2 del CLSI. Se realizaron análisis utilizando 3 lotes de equipo de reactivos Alinity i TSH en cada uno de los 2 instrumentos, durante un mínimo de 3 días. Los valores máximos observados de límite del blanco (L_B), límite de detección (L_D) y límite de cuantificación (L_C) se resumen a continuación.²⁸

	µIU/mL	mIU/L
L _B ^a	0.0026	0.0026
L _D ^b	0.0036	0.0036
L _C ^c	0.0083	0.0083

^a El L_B representa el percentil 95 de n ≥ 60 replicados de muestras con cero analito.

^b El L_D representa la concentración mínima a la que se puede detectar el analito con una probabilidad del 95 % según n ≥ 60 replicados de muestras con concentración baja de analito.

^c El L_C se determinó con n ≥ 60 replicados de muestras con concentración baja de analito y se define como la concentración más baja en la que se cumple el criterio de imprecisión máxima permisible expresada como un CV del 20 %.

Linealidad

Se realizó un estudio según el protocolo EP06-A²⁹ del CLSI.

Este ensayo es lineal a lo largo del intervalo de medida de 0.0083 µIU/mL a 100.0000 µIU/mL (0.0083 mIU/L a 100.0000 mIU/L).

Especificidad analítica

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

El ensayo ARCHITECT TSH se ha diseñado para tener una especificidad analítica < 10 % de reactividad cruzada con las sustancias siguientes, a las concentraciones indicadas, en muestras de suero humano que contenían TSH dentro del intervalo de valores de referencia.

FSH	≤ 500 mIU/mL
LH	≤ 500 mIU/mL
HCG	≤ 200 000 mIU/mL

Interferencias

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

El ensayo ARCHITECT TSH mostró una posible interferencia con la hemoglobina, bilirrubina, triglicéridos y proteínas ≤ 10 % a las concentraciones que se indican a continuación.

Hemoglobina	≤ 500 mg/dL
Bilirrubina	≤ 20 mg/dL
Triglicéridos	≤ 3000 mg/dL
Proteínas	≤ 12 g/dL

Comparación de métodos

Se realizó un estudio según el protocolo EP09-A3 del CLSI utilizando el método de regresión Passing-Bablok.³⁰

	Unidades	n	Coefficiente de correlación	Ordenada en el origen	Pendiente	Intervalo de concentración
Alinity i TSH respecto a ARCHITECT TSH	Suero µIU/mL (mIU/L)	114	0.99	0.30	0.94	0.0172 - 97.7306

■ BIBLIOGRAFÍA

- Pierce JG. The subunits of pituitary thyrotropin. Their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971; 89:1331-1344.
- Rees Smith B, Pyle GA, Petersen VB, et al. Interaction of thyrotropin with the human thyrotropin receptor. *J Endocrinol* 1977;75:391-400.
- Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu Rev Physiol* 1977;39:349-371.
- Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24-hour plasma thyrotropin profile. *Clin Sci* 1972;43:71-77.
- Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev* 1981;2:396-436.
- Burger HG, Patel YC. The value of serum thyrotropin measurement in the diagnosis and management of hypothyroidism. *Med J Aust* 1972;2:293-297.
- Petersen VB, McGregor AM, et al. The secretion of thyrotropin with impaired biological activity in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol* 1978;8:397-402.
- Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, et al. Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:989-998.
- Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. *N Engl J Med* 1985;312:1085-1090.
- Wehmann RE, Rubenstein HA, Pugeat MM, et al. Extended clinical utility of a sensitive and reliable radioimmunoassay of thyroid-stimulating hormone. *South Med J* 1983;76:969-976.
- Lauridsen UB, Deckert T, Friis TH, et al. Estimation of serum thyrotropin (TSH) and stimulation with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in thyroid diseases. *Acta Med Scand* 1974;196:171-176.
- Jackson IMD. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1982;306:145-155.
- Spencer CA. Clinical uses and limitations of rapid TSH assays. *Medical Laboratory Products* 1988;17-19.
- Bayer MF. Performance criteria for appropriate characterization of "(highly) sensitive" thyrotropin assays. *Clin Chem* 1987;33:630-631.
- Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, et al. American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays. *Clin Chem* 1991;37:2002-2008.
- The National Academy of Clinical Biochemistry: Standards of Laboratory Practice. *Laboratory Support for the Diagnosis & Monitoring of Thyroid Disease*. NACB, 1996.
- Hay ID, Klee GG. Linking medical needs and performance goals: clinical and laboratory perspectives on thyroid disease. *Clin Chem* 1993;39:1519-1524.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

70

21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
23. Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
24. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
25. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
26. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

■ Símbolos utilizados

Símbolos ISO 15223	
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contenido suficiente para
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote
	Número de referencia
	Número de serie

Otros símbolos	
	Diluyente del ensayo
	Conjugado
	Distribuido en EE. UU. por
	Información de interés sólo para EE. UU.
	Inversiones completadas
	Micropartículas
	Producto de Irlanda
	Sólo para uso de médicos y personal sanitario o solicitado por ellos (únicamente aplicable a la clasificación en EE. UU.).

Alinity, ARCHITECT y AxSYM son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Lisnamuck, Longford
Co. Longford
Ireland
+353-43-3331000



DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en febrero de 2018.


©2016, 2018 Abbott Laboratories

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

71

Anexo 3: Alinity i Free T4 : - Abbott laboratories

Alinity i Free T₄ Reagent Kit

 **es**
Free T₄
07P70
G73262R03
B7P703

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en febrero de 2018.

REF 07P7020

REF 07P7030

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

NOMBRE

Alinity i Free T₄ Reagent Kit (equipo de reactivos)

FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i Free T₄ es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de tiroxina libre (T₄ libre) en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i.

El ensayo Alinity i Free T₄ se utiliza como ayuda en la evaluación del estado tiroideo.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

La tiroxina (T₄) circula en la sangre como una mezcla en equilibrio de hormona libre y hormona ligada a proteínas séricas. La globulina tiroideína (TBG), la albúmina y la prealbúmina ligan aproximadamente el 75 %, el 10 % y el 15 %, respectivamente, de la T₄ total circulante.¹³ La captación de la T₄ por estas proteínas es tan intensa que menos del 0.03 % está presente en el torrente circulatorio como T₄ libre, no ligada.⁴ Este pequeño porcentaje de la T₄ total constituye la hormona fisiológicamente disponible que es biológicamente activa. Una vez que las células diana absorben la T₄ libre, el equilibrio vuelve a establecer la concentración de T₄ libre circulante. Este equilibrio hace que se mantenga una concentración constante de T₄ libre cuando se producen trastornos en la concentración o en la afinidad de las proteínas tiroideínas séricas. Por lo tanto, en diversos estados normales (embarazo)⁴ y patológicos (hipertiroxinemia familiar disalbuminémica [FDH]),⁵⁻⁷ o como consecuencia de la administración de ciertos fármacos (p. ej., la furosemina^{8, 9} y el fenclufenac¹⁰⁻¹²), queda asegurado que los tejidos diana reciban la cantidad de hormona necesaria. Por consiguiente, los valores de T₄ libre pueden ser el indicador más seguro de disfunciones tiroideas, ya que la T₄ libre es menos sensible a los cambios de las proteínas tiroideínas séricas.

Tradicionalmente, el diagnóstico de la función tiroidea consistía en un ensayo de T₄ total^{13, 14} junto con un ensayo¹⁵ para la captación de la tiroxina realizados con la misma muestra. Mediante la combinación matemática de estos 2 ensayos se obtiene un índice de tiroxina libre (FTI) que proporciona una estimación indirectamente proporcional de la T₄ libre.¹⁶

Como alternativa, se han desarrollado ensayos directos que utilizan la diálisis de equilibrio,^{17, 18} la ultrafiltración,^{19, 20} los radioinmunoanálisis (RIA),²¹ y la tecnología de enzoinmunoanálisis (EIA) de fase sólida²² para medir la T₄ libre. En estos métodos, la separación del trazador libre y ligado se consigue con una membrana o mediante la unión de la T₄ libre a los anticuerpos de la fase sólida. En este paso de extracción se elimina una cantidad de T₄ que es proporcional a la cantidad original de T₄ libre presente en la muestra del paciente. Siempre que la cantidad de T₄ extraída sea inferior aproximadamente al 5 % de la T₄ presente en la muestra, se puede obtener una estimación verdadera de la T₄ libre presente en la muestra.

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de dos pasos para la determinación cuantitativa de tiroxina libre (T₄ libre) en suero y plasma humanos y utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Se combinan y se incuban la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-T₄. La T₄ libre presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpos anti-T₄. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de T₃ marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción y se incuban. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora.

La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación inversamente proporcional entre la cantidad de T₄ libre presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

Si desea información adicional sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 3.

REACTIVOS

Contenido del equipo

Alinity i Free T₄ Reagent Kit 07P70

NOTA: algunas presentaciones del equipo no se encuentran disponibles en todos los países. Si desea más información, póngase en contacto con su distribuidor local.

Los volúmenes (mL) enumerados en la tabla siguiente indican el volumen por cartucho.

REF	07P7020	07P7030
Análisis por cartucho	100	600
Número de cartuchos por equipo	2	2
Análisis por equipo	200	1200
MICROPARTÍCULAS	5.4 mL	24.8 mL
CONJUGATE	4.9 mL	24.3 mL

MICROPARTÍCULAS Micropartículas recubiertas de anticuerpo (de oveja) anti-T₄ en tampón TRIS con estabilizante IgG de oveja. Concentración mínima: 0.05 % de partículas sólidas. Conservante: azida sódica.

CONJUGATE Conjugado de T₃ marcado con acridinio en tampón MES con estabilizantes NaCl y Triton X-100. Concentración mínima: 0.2 ng/mL. Conservante: ProClin.

Advertencias y precauciones

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**


Precauciones de seguridad

PRECAUCIÓN: este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

72

o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.²³⁻²⁶

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
CONJUGATE	
	
ADVERTENCIA	Contiene metilisotiazolonas.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
Prevención	
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
P333+P313	En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.
P362+P364	Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.
Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
MICROPARTICLES	
Contiene azida sódica.	
EUH032	En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

Manejo de los reactivos

- Una vez recibido, invierta delicadamente el equipo de reactivos que no se haya abierto girándolo 180 grados, 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia arriba y a continuación 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia abajo. Esto garantiza que el líquido cubra todas las paredes de los frascos en los cartuchos. Durante el transporte de los reactivos, las micropartículas se pueden asentar en el septo del reactivo.
 - Marque la casilla en el equipo de reactivos para indicar a los demás usuarios que se han realizado las inversiones.
- Después del mezclado, coloque los cartuchos de reactivos en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Si un cartucho de reactivo se cae, colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Se puede formar espuma o burbujas en los reactivos. Las burbujas pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho y provocar una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, podría alterar los resultados.

Si desea información detallada sobre las precauciones de manejo de los reactivos durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 7.

Almacenamiento de los reactivos

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir	2 °C a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almácelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical, invierta delicadamente el cartucho 10 veces y colóquelo en posición vertical durante una hora antes del uso.
En el sistema	Temperatura del sistema	30 días	
Abierto	2 °C a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almácelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical durante el almacenamiento, deseche el cartucho. No reutilice los tapones de los reactivos originales ni los tapones de sustitución, debido al riesgo de contaminación y a la posibilidad de afectar al funcionamiento de los reactivos.

Los reactivos se pueden almacenar dentro o fuera del sistema. Si se retiran del sistema, almacene los reactivos con tapones de sustitución nuevos en posición vertical de 2 a 8 °C. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en sus bandejas o cajas originales para asegurarse de que permanecen en posición vertical.

Si desea información sobre cómo descargar los reactivos, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado o se produce un error en la calibración, puede ser indicio de descomposición de los reactivos. Los resultados del ensayo no son válidos y el análisis de las muestras se debe repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Si desea información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.

FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar el fichero del ensayo Alinity i Free T₄ en el analizador Alinity i.

Si desea información detallada sobre la instalación del fichero del ensayo y sobre la visualización y la modificación de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 2.

Si desea información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

73

Si desea una descripción detallada de los procedimientos del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

Unidades alternativas

Para seleccionar una unidad alternativa, modifique el parámetro del ensayo "Unidades de resultados".

Fórmula de conversión:

(Concentración en unidades predeterminadas) X (Factor de conversión) = (Concentración en unidades alternativas)

Unidades predeterminadas	Factor de conversión	Unidades alternativas
ng/dL	12.87	pmol/L

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES PARA EL ANÁLISIS

Tipos de especímenes

Los tipos de especímenes indicados a continuación se validaron para su uso con este ensayo.

Para este ensayo no han sido validados otros tipos de especímenes ni otros tipos de tubos de recogida.

Tipos de especímenes	Tubos de recogida
Suero	Suero
	Separador de suero
Plasma	Heparina de sodio
	Heparina de litio
	Separador de plasma con heparina de litio
	EDTA de potasio

- No se ha determinado el funcionamiento del ensayo para el uso con especímenes de recién nacidos.
- Cuando se evalúan especímenes seriados, se debe utilizar el mismo tipo de espécimen durante todo el estudio.
- Con anticoagulantes líquidos, los valores de los resultados obtenidos en los distintos especímenes pueden verse disminuidos debido al efecto de dilución.
- El instrumento no puede comprobar el tipo de espécimen utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de espécimen adecuado para este ensayo.

Condiciones de los especímenes

- No utilizar:
 - especímenes inactivados con calor
- Para obtener resultados exactos, los especímenes de suero y plasma no deben presentar fibrina, eritrocitos ni partículas en suspensión. Asegúrese de que la centrifugación sea adecuada.
- Antes de centrifugar, compruebe que la formación del coágulo en los especímenes de suero se haya completado. Algunos especímenes, especialmente los de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante o trombolítico, pueden presentar tiempos de coagulación prolongados. Si el espécimen se centrifuga antes de que se complete la formación del coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos.
- Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables para evitar la contaminación cruzada.

Preparación para el análisis

- Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de especímenes. La separación por gravedad no es suficiente para la preparación de los especímenes.
- Los especímenes no deben presentar burbujas. Si las hubiese, retírelas con un bastoncillo antes del análisis. Para evitar la contaminación cruzada, utilice un bastoncillo nuevo para cada espécimen.

Antes del análisis y para asegurar la reproducibilidad de los resultados, vuelva a centrifugar los especímenes si:

- contienen fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión.

NOTA: si se observa fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión, mezcle en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos 10 veces antes de volver a centrifugar.

Prepare los especímenes congelados como se indica a continuación:

- Antes de mezclarlos, los especímenes congelados deben descongelarse por completo.
- Mezcle bien los especímenes descongelados en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos delicadamente.
- Compruebe visualmente los especímenes. Si observa capas o estratificación, mezcle hasta que los especímenes sean visiblemente homogéneos.
- Si los especímenes no se mezclan bien, se pueden obtener resultados incoherentes.
- Vuelva a centrifugar los especímenes.

Repetición de la centrifugación de los especímenes

- Transfiera los especímenes a un tubo de centrifuga y centrifugue.
- Para el análisis, dispense el espécimen clarificado en una copa de muestra o en un tubo secundario. Para especímenes centrifugados con una capa de lípidos, se debe transferir sólo el espécimen clarificado sin el material lipídico.

Almacenamiento de los especímenes

Tipo de espécimen	Temperatura	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones especiales
Suero/ plasma	2 °C a 8 °C	≤ 6 días	Los especímenes se pueden almacenar con o sin el coágulo, los eritrocitos o el gel separador. Si el análisis se retrasa más de 24 horas, retire el coágulo, los eritrocitos o el gel separador del suero o plasma. Si el análisis se retrasa más de 6 días, almacene los especímenes congelados a una temperatura igual o inferior a -10 °C. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de suero o plasma en el caso de que se especifique un tiempo de retirada inferior a 24 horas.

Evite realizar múltiples ciclos de congelación y descongelación.

Transporte de los especímenes

Los especímenes se deben empaquetar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

07P70 Alinity i Free T₄ Reagent Kit (equipo de reactivos)

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

74

Materiales necesarios pero no suministrados

- Alinity i Free T₄ assay file (fichero del ensayo)
- 07P7001 Alinity i Free T₄ Calibrators (calibradores)
- 07P7010 Alinity i Free T₄ Controls (controles) u otro material de control
- Alinity Trigger Solution (solución activadora)
- Alinity Pre-Trigger Solution (solución preactivadora)
- Alinity i-series Concentrated Wash Buffer (tampón de lavado concentrado)

Si desea información sobre los materiales necesarios para el funcionamiento del instrumento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 1.

Si desea información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9.

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada sobre cómo procesar un ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

- Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 4 para asegurar que haya suficiente espécimen.
- Para reducir los efectos de la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el ensayo.
- Número máximo de replicados analizados con la misma copa de muestra: 10
 - Prioritaria:
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 84 µL.
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 34 µL.
 - ≤ 3 horas en el gestor de reactivos y muestras:
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 150 µL.
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 34 µL.
 - > 3 horas en el gestor de reactivos y muestras:
 - Sustituya con una alícuota recién preparada de la muestra.
- Consulte las instrucciones de uso de los calibradores Alinity i Free T₄ y de los controles Alinity i Free T₄ para información sobre la preparación y el uso.
- Para información general sobre el funcionamiento del analizador, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo es importante realizar los procedimientos de mantenimiento habituales descritos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos de su laboratorio así lo requieren.

Procedimiento para la dilución de las muestras

No se pueden diluir las muestras para el ensayo Alinity i Free T₄. Las muestras con una concentración de T₄ libre > 5.00 ng/dL (> 64.35 pmol/L) se señalarán con una alerta tipo "> 5.00 ng/dL (> 64.35 pmol/L)" y se deben comunicar como tales.

Calibración

Si desea instrucciones sobre la realización de una calibración, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5. Cada control del ensayo se debe analizar para evaluar la calibración del ensayo.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad estadísticos utilizados para monitorizar y controlar el funcionamiento del sistema, como se describe en el apartado Procedimientos de control de calidad de estas instrucciones de uso.
 - Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

Es posible que tenga que calibrar de nuevo este ensayo una vez realizado el mantenimiento de componentes o subsistemas importantes o tras la realización de procedimientos del Servicio Técnico.

Procedimientos de control de calidad

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo Alinity i Free T₄ es el análisis de una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso.

Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las normativas vigentes y los criterios de control de calidad de su laboratorio.

Para establecer límites de control estadísticos, cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados e intervalos de valores aceptables para cada lote de controles nuevo y para cada control de diferente concentración clínicamente relevante. Para ello, se puede analizar un mínimo de 20 replicados durante varios días (de 3 a 5 días) y utilizar los resultados obtenidos para establecer la media esperada (valor diana) y la variabilidad sobre esta media (intervalo de valores aceptables) para el laboratorio. Entre las causas de variaciones que se pueden dar y que se deben incluir en este estudio para que sea representativo del funcionamiento futuro del sistema se incluyen:

- Diversas calibraciones almacenadas
- Diversos lotes de reactivos
- Diversos lotes de calibradores
- Diferentes módulos de procesamiento (si procede)
- Datos recogidos en diferentes momentos del día

Consulte las recomendaciones generales publicadas sobre los controles de calidad, por ejemplo, el protocolo C24-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) u otras directrices relacionadas.²⁷

- Si se requiere una monitorización de los controles más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por su laboratorio, los resultados de las muestras se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo. Para información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.
- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados del control de calidad y los criterios de aceptación.

Guía para el control de calidad

Consulte la publicación "Basic QC Practices" del Dr. James O Westgard, para obtener directrices sobre prácticas de control de calidad en el laboratorio.²⁸

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

75

Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas del ensayo, consulte Verificación de las especificaciones analíticas de los ensayos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

RESULTADOS

Cálculo

El ensayo Alinity i Free T₄ utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, Y ponderado) para generar la calibración y obtener los resultados.

Si desea información sobre las unidades alternativas, consulte el apartado FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO, Unidades alternativas de estas instrucciones de uso.

Alertas

Para algunos resultados puede aparecer información en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Intervalo de medida

El intervalo de medida se define como el intervalo de valores en ng/dL (pmol/L) que se ajusta a los límites establecidos para un funcionamiento aceptable en cuanto a la linealidad, la imprecisión y el sesgo.

El intervalo de medida del ensayo Alinity i Free T₄ es de 0.42 ng/dL a 5.00 ng/dL (5.41 pmol/L a 64.35 pmol/L).

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Los resultados se deben utilizar junto con otros datos; p. ej., síntomas, resultados obtenidos con otros análisis tiroideos, observaciones clínicas, etc.
- Si los resultados de T₄ libre no son coherentes con los datos clínicos, se recomienda realizar análisis adicionales para confirmar los resultados.

VALORES ESPERADOS

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

Se obtuvo un intervalo de valores de referencia de 0.70 ng/dL a 1.48 ng/dL (9.01 pmol/L a 19.05 pmol/L) (intervalo central del 99 %) al analizar especímenes de suero de 411 individuos determinados como normales con los ensayos AxSYM Ultrasensitive hTSH II y AxSYM Free T₄.

Se recomienda que cada laboratorio determine su propio intervalo de valores de referencia basado en las características específicas de la población y la localidad.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. El analizador Alinity i y ARCHITECT i System utilizan los mismos reactivos y cocientes muestra/reactivo.

Salvo que se especifique de otro modo, todos los estudios se realizaron en el analizador Alinity i.

Imprecisión

Imprecisión intralaboratorio

Se realizó un estudio según el protocolo EP05-A2 del CLSI.

Se realizaron análisis usando 1 lote de equipo de reactivos Alinity i Free T₄, 1 lote de calibradores Alinity i Free T₄ y 1 lote de controles Alinity i Free T₄ y 1 instrumento. Se analizaron 3 paneles de suero humano, en un mínimo de 2 replicados, 2 veces al día, durante 20 días.²⁹

Panel	n	Media (ng/dL)	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
			D.E.	%CV	D.E.	%CV
1	120	0.66	0.015	2.2	0.017	2.6
2	121	1.16	0.019	1.7	0.023	2.0
3	118	2.61	0.078	3.0	0.080	3.1

^a Incluye la variabilidad intraserial, interserial e interdiaria.

Panel	n	Media (pmol/L)	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
			D.E.	%CV	D.E.	%CV
1	120	8.50	0.196	2.2	0.218	2.6
2	121	14.92	0.252	1.7	0.296	2.0
3	118	33.57	1.003	3.0	1.029	3.1

^a Incluye la variabilidad intraserial, interserial e interdiaria.

Límites inferiores de medida

Se realizó un estudio basado en el protocolo EP17-A2 del CLSI. Se realizaron análisis utilizando 3 lotes de equipo de reactivos Alinity i Free T₄ en cada uno de los 2 instrumentos durante un mínimo de 3 días. Los valores máximos observados de límite del blanco (L_B), límite de detección (L_D) y límite de cuantificación (L_Q) se resumen a continuación.³⁰

	ng/dL	pmol/L
L _B ^a	0.22	2.83
L _D ^b	0.28	3.60
L _Q ^c	0.42	5.41

^a El L_B representa el percentil 95 de n ≥ 60 replicados de muestras con cero analito.

^b El L_D representa la concentración mínima a la que se puede detectar el analito con una probabilidad del 95 % según n ≥ 60 replicados de muestras con concentración baja de analito.

^c El L_Q se determinó con n ≥ 60 replicados de muestras con concentración baja de analito y se define como la concentración más baja en la que se cumple el criterio de imprecisión máxima permisible expresada como un CV del 10 %.

Linealidad

Se realizó un estudio según el protocolo EP06-A3³¹ del CLSI. Este ensayo es lineal a lo largo del intervalo de medida de 0.42 ng/dL a 5.00 ng/dL (5.41 pmol/L a 64.35 pmol/L).

Especificidad analítica

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

El ensayo Free T₄ se ha diseñado para tener una especificidad analítica media ≤ 0.0035 % en la reactividad cruzada con triyodotironina (T₃) a una concentración de 12 000 ng/dL en una muestra que contenía 0.5 ng/dL de T₄ libre.

Interferencias

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

El ensayo Free T₄ se ha diseñado para tener una posible interferencia media para la hemoglobina, la bilirrubina, los triglicéridos y las proteínas < 10 % a las concentraciones indicadas a continuación.

Sustancia con capacidad de interferir	Concentración interferente
Hemoglobina	≤ 500 mg/dL
Bilirrubina	≤ 20 mg/dL
Triglicéridos	≤ 3000 mg/dL
Proteínas	≤ 12 g/dL

Comparación de métodos

Se realizó un estudio según el protocolo EP09-A3 del CLSI utilizando el método de regresión Passing-Bablok.³²

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

76

Ensayo	Tipo de muestra	Unidades	n	Coefficiente de correlación	Ordenada en el origen	Pendiente	Intervalo de concentración
Ainity I	Suro	ng/dL	116	0.99	-0.06	1.01	0.92-4.34
Free T ₄ respecto a ARCHITECT	Suro	pmol/L	116	0.99	-0.81	1.01	11.78-55.79
Free T ₄							

BIBLIOGRAFÍA

- Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding distribution and metabolism of the thyroid hormones. *N Engl J Med*. 1968;278:1153-1162.
- Woeber KA, Ingbar SH. The Contribution of Thyroxine-Binding Prealbumin to the Binding of Thyroxine in Human Serum, as Assessed by Immunoabsorption. *J Clin Invest* 1968;47:1710-1721.
- Tabachnick M, Giorgio NA Jr. *Thyroxine - Protein Interactions Arch Biochem Biophys* 1964;105:563-569.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stanbury JB. Transport of Thyroid Hormone and Cell Uptake. In: *The Thyroid and Its Diseases*. New York: Wiley and Sons, 1984;62-65.
- Stockigt JR, Topliss DJ, Barlow JW, White EL, Hurley DM, Taft P. Familial Euthyroid Thyroxine Excess: An Appropriate Response to Abnormal Thyroxine Binding Associated with Albumin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:353-359.
- Ruiz M, Rajatanavin R, Young RA, Taylor C, Brown R, Braverman LE, et al. Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia. *N Engl J Med* 1982;306:635-639.
- Hennemann G, Docter R, Krenning EP, Bos G, Otten M, Visser TJ. Raised Total Thyroxine and Free Thyroxine Index but Normal Free Thyroxine. *Lancet* 1979;1:639-642.
- Stockigt JR, Lim CF, Barlow JW, Stevens V, Topliss DJ, Wynne KN. High Concentrations of Furosemide Inhibit Serum Binding of Thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:62-66.
- Stockigt JR, Lim CF, Barlow JW, Stevens V, Wynne KN, Mohr VS, Topliss DJ, et al. Interaction of Furosemide with Serum Thyroxine-Binding Sites: In Vivo and In Vitro Studies and Comparison with Other Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1025-1031.
- Ratcliffe WA, Hazleton RA, Thomson JA, Ratcliffe JG. The Effect of Fenclofenac On Thyroid Function Tests In Vivo and In Vitro. *Clin Endocrinol* 1980;13:569-575.
- Kurtz AB, Capper SJ, Clifford J, Humphrey MJ, Lukinac L. The Effect of Fenclofenac On Thyroid Function. *Clin Endocrinol* 1981;15:117-124.
- Pearson DWM, Ratcliffe WA, Thomson JA, Ratcliffe JG. Biochemical and Clinical Effects of Fenclofenac In Thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1982;16:369-373.
- Larsen PR, Dockalova J, Sipula D, Wu FM. Immunoassay of Thyroxine in Unextracted Human Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:177-182.
- Chopra IJ. A Radioimmunoassay for Measurement of Thyroxine in Unextracted Human Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:938-947.
- Refetoff S, Hayen SR, Selenkow HA. Estimation of the T₄ Binding Capacity of Serum TBG and TBPA by a Single T₄ Load Ion Exchange Resin Method. *J Nucl Med* 1972;13:2-12.
- Clark F, Horn DB. Assessment of Thyroid function by the Combined Use of the Serum Protein-Bound Iodine and Resin Uptake of ¹³¹I-Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:39-45.
- Ellis SM, Ekins RP. The Radioimmunoassay of Serum Free Triiodothyronine and Thyroxine. In: Pasternak CA, editor. *Radioimmunoassay in Clinical Biochemistry*. London: Heyden, 1975;25:187-194.
- Nelson JC, Tomei RT. Direct Determination of Free Thyroxine in Undiluted Serum by Equilibrium Dialysis/Radioimmunoassay in Serum. *Clin Chem* 1988;34:1737-1744.
- Sophianopoulos J, Jerkunica I, Lee CN, Sgoutas D. An Improved Ultrafiltration Method for Free Thyroxine and Triiodothyronine in Serum. *Clin Chem* 1980;26:159-162.
- Shannon N, Woolf PD. Determination of Free Thyroxine in serum by Ultrafiltration: Validation of a Method and Preliminary Results. *Clin Chem* 1984;30:1770-1773.
- Bayer MF, McDougall IR. Radioimmunoassay of Free Thyroxine in Serum: Comparison with Clinical Findings and Results of Conventional Thyroid-Function Tests. *Clin Chem* 1980;26:1186-1192.
- Sturgess ML, Weeks I, Evans PJ, Mpoko CN, Laing I, Woodhead JS. An Immunochemiluminometric Assay for Serum Free Thyroxine. *Clin Endocrinol* 1987;27:383-393.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
- Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

Anexo 4 : Alinity i Anti-TPO : - Abbott laboratories:

Alinity i
Anti-TPO Reagent Kit



Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en marzo de 2018.

REF 09P3522

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

NOMBRE

Alinity i Anti-TPO Reagent Kit (equipo de reactivos)

FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i Anti-TPO es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMA) utilizado para la determinación cuantitativa de autoanticuerpos IgG antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i.

El ensayo Alinity i Anti-TPO se utiliza como ayuda en el diagnóstico de enfermedades tiroideas.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Trotter et al. demostraron por primera vez en 1957,¹ y posteriormente Roitt y Doniach en 1958,² que muchos pacientes con tiroiditis de Hashimoto tenían autoanticuerpos detectables en la sangre dirigidos a un antígeno tiroideo distinto a la tioglobulina. Este antígeno se denominó microsomal tiroideo y, posteriormente, se ha demostrado que la mayoría de los autoanticuerpos frente a los microsomas tiroideos, si no todos, reconocen a la peroxidasa tiroidea (TPO).³

La TPO es una enzima glucoproteica que se une a la membrana, y que tiene una masa aproximada de 107 kDa. Su función *in vivo* es la yodación de la tiroxina en la síntesis de T₃ y T₄.⁴ Se cree que la reactividad autoinmunitaria frente a la TPO es policlonal y heterogénea por naturaleza con un mínimo de seis determinantes antigénicos reconocidos, que incluyen tanto los epítopos conformacionales como los lineales.^{5, 6} Asimismo, la proporción de cada clase de inmunoglobulina (G o M) o subclase (G1 – G4), así como su afinidad, varía en gran medida de paciente a paciente.^{7, 8} Al contrario que los autoanticuerpos frente a la tioglobulina (anti-Tg), los autoanticuerpos frente a la TPO tienen la capacidad de fijar el complemento,⁹ son potencialmente nocivos y pueden tener un papel patogénico (destruccionista) en la enfermedad autoinmunitaria tiroidea.^{10, 11} Los anticuerpos anti-TPO se encuentran a menudo junto con los anti-Tg en la mayoría de los casos de tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario y enfermedad de Graves-Basedow. La relación de la enfermedad autoinmunitaria tiroidea con el embarazo ha sido objeto de mucha atención al conocerse los síndromes postparto de la enfermedad tiroidea.¹² Se ha demostrado que los anticuerpos anti-TPO aparecen en la mayoría de los casos de tiroiditis postparto y que la presencia de autoanticuerpos al principio del embarazo estaba asociada a un alto riesgo de hipotiroidismo postparto asintomático.¹³⁻¹⁷

Es común encontrar anticuerpos frente a la TPO en ausencia de autoanticuerpos frente a la tioglobulina, en particular en pacientes con pequeños bocios, y se ha publicado que hasta un 64 % de los casos de hipotiroidismo autoinmunitario estaba asociado a la presencia aislada de anticuerpos anti-TPO.¹⁸ Asimismo, los anticuerpos anti-TPO se encuentran con frecuencia en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, la enfermedad de Addison y la diabetes tipo 1.¹⁹⁻²¹ Se detectan también en concentraciones bajas en hasta un 20 % de los individuos asintomáticos,²² en especial en ancianos²³ y con más frecuencia en mujeres que en hombres, aunque no está clara la importancia clínica de estos autoanticuerpos.

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de dos pasos para la determinación cuantitativa de anti-TPO en suero y plasma humanos y utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMA).

Se combinan y se incuban la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de TPO y el diluyente del ensayo. Los anticuerpos anti-TPO presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas de TPO. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de anticuerpo IgG humana marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción y se incuban. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora.

La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre cantidad de anti-TPO en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

Si desea información adicional sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity i-series, capítulo 3.

REACTIVOS

Contenido del equipo

Alinity i Anti-TPO Reagent Kit 09P35

Los volúmenes (mL) enumerados en la tabla siguiente indican el volumen por cartucho.

REF	09P3522
Análisis por cartucho	100
Número de cartuchos por equipo	2
Análisis por equipo	200
MICROPARTÍCULAS	6.8 mL
CONJUGADO	6.1 mL
ASSAY DILUENT	10.4 mL

MICROPARTÍCULAS Micropartículas recubiertas de peroxidasa tiroidea (recombinante) en tampón MES con estabilizante proteínico (bovino). Concentración mínima: 0,10 % de partículas sólidas. Conservante: agentes antimicrobianos.

CONJUGADO Conjugado de anticuerpo (monoclonal de ratón) anti-IgG humana marcado con acridinio en tampón MES con estabilizante proteínico (bovino). Concentración mínima: 80,0 ng/mL. Conservante: agentes antimicrobianos.

ASSAY DILUENT Tampón MES. Conservante: agentes antimicrobianos.

Advertencias y precauciones

- IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*

Precauciones de seguridad

PRECAUCIÓN: este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.²⁴⁻²⁷

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

78

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:
ASSAY DILUENT



ADVERTENCIA	
H319	Provoca irritación ocular grave.
H316*	Provoca una leve irritación cutánea.
Prevención	
P264	Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P305+P351+P338	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
P337+P313	Si persiste la irritación ocular: consultar a un médico.
P332+P313*	En caso de irritación cutánea: consultar a un médico.

* No es aplicable si se ha implantado el Reglamento CE n° 1272/2008 (CLP) o la comunicación de peligros OSHA 29CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:
MICROPARTICULAS



ADVERTENCIA	Contiene ferrocianuro de potasio.
H361	Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña al feto.
Prevención	
P201	Leer instrucciones especiales antes del uso.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P308+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: consultar a un médico.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:
CONJUGATE

H316	Provoca una leve irritación cutánea.
P332+P313	En caso de irritación cutánea: consultar a un médico.

* No es aplicable si se ha implantado el Reglamento CE n° 1272/2008 (CLP) o la comunicación de peligros OSHA 29CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

Manejo de los reactivos

- Una vez recibido, invierta delicadamente el equipo de reactivos que no se haya abierto girándolo 180 grados, 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia arriba y a continuación 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia abajo. Esto garantiza que el líquido cubra todas las paredes de los frascos en los cartuchos. Durante el transporte de los reactivos, las micropartículas se pueden asentar en el septo del reactivo.
 - Marque la casilla en el equipo de reactivos para indicar a los demás usuarios que se han realizado las inversiones.
- Después del mezclado, coloque los cartuchos de reactivos en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Si un cartucho de reactivo se cae, colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Se puede formar espuma o burbujas en los reactivos. Las burbujas pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho y provocar una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, podría alterar los resultados.

Si desea información detallada sobre las precauciones de manejo de los reactivos durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 7.

Almacenamiento de los reactivos

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir	2 °C a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacéneles en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical, invierta delicadamente el cartucho 10 veces y colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso.
En el sistema	Temperatura del sistema	30 días	
Abierto	2 °C a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacéneles en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical durante el almacenamiento, deseche el cartucho. No reutilice los tapones de los reactivos originales ni los tapones de sustitución, debido al riesgo de contaminación y a la posibilidad de afectar al funcionamiento de los reactivos.

Los reactivos se pueden almacenar dentro o fuera del sistema. Si se retiran del sistema, almacene los reactivos con tapones de sustitución nuevos en posición vertical de 2 a 8 °C. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en sus bandejas o cajas originales para asegurarse de que permanecen en posición vertical.

Si desea información sobre cómo descargar los reactivos, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

79

Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado o se produce un error en la calibración, puede ser indicio de descomposición de los reactivos. Los resultados del ensayo no son válidos y el análisis de las muestras se debe repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Si desea información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.

■ FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar el fichero del ensayo Alinity i Anti-TPO en el analizador Alinity i.

Si desea información detallada sobre la instalación del fichero del ensayo y sobre la visualización y la modificación de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 2.

Si desea información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Si desea una descripción detallada de los procedimientos del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

■ RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES PARA EL ANÁLISIS

Tipos de especímenes

Los tipos de especímenes indicados a continuación se validaron para su uso con este ensayo.

Para este ensayo no han sido validados otros tipos de especímenes ni otros tipos de tubos de recogida.

Tipos de especímenes	Tubos de recogida
Suero	Suero
	Separador para suero
Plasma	Heparina de litio
	Separador para plasma con heparina de litio
	Heparina de sodio
	EDTA

- No se ha determinado el funcionamiento de este ensayo con especímenes de cadáveres ni con otros líquidos corporales que no sean suero o plasma humanos.
- Cuando se evalúan especímenes seriados, se recomienda utilizar el mismo tipo de especímenes durante todo el estudio.
- El instrumento no puede comprobar el tipo de espécimen utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de espécimen adecuado para este ensayo.

Condiciones de los especímenes

- No utilizar:
 - especímenes inactivados con calor
 - especímenes con contaminación microbiana evidente
- Para obtener resultados exactos, los especímenes de suero y plasma no deben presentar fibrina, eritrocitos ni partículas en suspensión. Los especímenes de suero de pacientes en tratamiento anticoagulante o trombolítico, podrían tener fibrina debido a la formación incompleta del coágulo.
- Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables para evitar la contaminación cruzada.

Preparación para el análisis

- Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de especímenes. La separación por gravedad no es suficiente para la preparación de los especímenes.
- Los especímenes no deben presentar burbujas. Si las hubiese, retírelas con un bastoncillo antes del análisis. Para evitar la contaminación cruzada, utilice un bastoncillo nuevo para cada espécimen.

Antes del análisis y para asegurar la reproducibilidad de los resultados, vuelva a centrifugar los especímenes si

- contienen fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión.
- presentan un aspecto turbio.

NOTA: si se observa fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión, mezcle en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos delicadamente antes de volver a centrifugar.

Prepare los especímenes congelados como se indica a continuación:

- Antes de mezclarlos, los especímenes congelados deben descongelarse por completo.
- Mezcle bien los especímenes descongelados en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos delicadamente.
- Compruebe visualmente los especímenes. Si observa capas o estratificación, mezcle hasta que los especímenes sean visiblemente homogéneos.
- Si los especímenes no se mezclan bien, se pueden obtener resultados incoherentes.
- Vuelva a centrifugar los especímenes.

Repetición de la centrifugación de los especímenes

- Transfiera los especímenes a un tubo de centrifuga y centrifugue.
- Para el análisis, dispense el espécimen clarificado en una copa de muestra o en un tubo secundario. Para especímenes centrifugados con una capa de lípidos, se debe transferir sólo el espécimen clarificado sin el material lipídico.

Almacenamiento de los especímenes

Tipo de espécimen	Temperatura	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones especiales
Suero/plasma	Temperatura ambiente	8 horas	Los especímenes se pueden almacenar con o sin el coágulo, los eritrocitos o el gel separador.
	2 °C a 8 °C	72 horas	Si el análisis se retrasa más de 8 horas, retire el separador para suero o plasma, los eritrocitos o el coágulo del suero o plasma.
	Igual o inferior a -10 °C	30 días	Retire el separador para suero o plasma, los eritrocitos o el coágulo del suero o plasma.

Evite realizar múltiples ciclos de congelación y descongelación.

Transporte de los especímenes

Los especímenes se deben empaquetar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas.

■ PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

09P35 Alinity i Anti-TPO Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- Alinity i Anti-TPO assay file (fichero del ensayo)
- 09P3501 Alinity i Anti-TPO Calibrators (calibradores)
- 09P3510 Alinity i Anti-TPO Controls (controles) u otros controles comercializados
- Alinity Trigger Solution (solución activadora)
- Alinity Pre-Trigger Solution (solución preactivadora)

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

80

- **Alinity i-series Concentrated Wash Buffer (tampón de lavado concentrado)**

Si desea información sobre los materiales necesarios para el funcionamiento del instrumento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 1.

Si desea información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9.

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada sobre cómo procesar un ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

- Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 4 para asegurar que haya suficiente espécimen.
- Para reducir los efectos de la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el ensayo.
- Número máximo de replicados analizados con la misma copa de muestra: 10
 - **Prioritaria:**
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 60 µL
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 10 µL
 - ≤ 3 horas en el gestor de reactivos y muestras:
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 150 µL
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 10 µL
 - > 3 horas en el gestor de reactivos y muestras:
 - Sustituya con una alícuota recién preparada de la muestra.
- Consulte las instrucciones de uso de los calibradores Alinity i Anti-TPO o de los controles Alinity i Anti-TPO para información sobre la preparación y el uso.
- Para información general sobre el funcionamiento del analizador, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo es importante realizar los procedimientos de mantenimiento habituales descritos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos de su laboratorio así lo requieren.

Procedimiento para la dilución de las muestras

Las muestras con una concentración de anti-TPO superior a 1000.00 IU/mL se señalarán con una alerta tipo "> 1000.00 IU/mL" y se pueden diluir con el protocolo de dilución automática o el procedimiento de dilución manual.

Protocolo de dilución automática

El sistema realiza una dilución al 1:2 de la muestra y calcula automáticamente la concentración multiplicando el resultado por el factor de dilución.

Después de realizar la dilución automática, si la concentración de la muestra es > 2000.00 IU/mL, diluya la muestra al 1:20 y procesela usando el procedimiento de dilución manual.

Procedimiento de dilución manual

Dilución recomendada: 1:20

Añada 10 µL de muestra a 190 µL de calibrador A Alinity i Anti-TPO.

El usuario debe introducir el factor de dilución en la pestaña Muestra o Control de la pantalla Crear petición. El sistema utiliza este factor de dilución para calcular automáticamente la concentración de la muestra y comunicar el resultado. El resultado debe ser > 5.61 IU/mL antes de aplicar el factor de dilución.

Si el usuario no introduce el factor de dilución, se debe multiplicar manualmente el resultado por el factor de dilución correspondiente antes de comunicar dicho resultado. Si el resultado de una muestra diluida es inferior a 5.61 IU/mL, no comunique el resultado. Repita el ensayo utilizando una dilución adecuada.

Si desea información detallada sobre la petición de diluciones, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Calibración

Si desea instrucciones sobre la realización de una calibración, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Cada control del ensayo se debe analizar para evaluar la calibración del ensayo.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad estadísticos utilizados para monitorizar y controlar el funcionamiento del sistema, como se describe en el apartado Procedimientos de control de calidad de estas instrucciones de uso.
 - Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

Es posible que tenga que calibrar de nuevo este ensayo una vez realizado el mantenimiento de componentes o subsistemas importantes o tras la realización de procedimientos del Servicio Técnico.

Procedimientos de control de calidad

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo Alinity i Anti-TPO es el análisis de una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso.

Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las normativas vigentes y los criterios de control de calidad de su laboratorio.

Para establecer límites de control estadísticos, cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados e intervalos de valores aceptables para cada lote de controles nuevo y para cada control de diferente concentración clínicamente relevante. Para ello, se puede analizar un mínimo de 20 replicados durante varios días (de 3 a 5 días) y utilizar los resultados obtenidos para establecer la media esperada (valor diana) y la variabilidad sobre esta media (intervalo de valores aceptables) para el laboratorio. Entre las causas de variaciones que se pueden dar y que se deben incluir en este estudio para que sea representativo del funcionamiento futuro del sistema se incluyen:

- Diversas calibraciones almacenadas
- Diversos lotes de reactivos
- Diversos lotes de calibradores
- Diferentes módulos de procesamiento (si procede)
- Datos recogidos en diferentes momentos del día

Consulte las recomendaciones generales publicadas sobre los controles de calidad, por ejemplo, el protocolo C24-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) u otras directrices relacionadas.²⁸

- Si se requiere una monitorización de los controles más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por su laboratorio, los resultados de las muestras se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo. Para información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

81

- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados del control de calidad y los criterios de aceptación.

Los controles comercializados se deben utilizar según las directrices y las recomendaciones del fabricante del control. Los intervalos de valores aceptables proporcionados en las instrucciones de uso de los controles se deben usar sólo con fines orientativos.

Para el material de control utilizado, el laboratorio debe asegurarse de que la matriz del material de control sea adecuada para su uso con el ensayo según lo establecido en las instrucciones de uso del ensayo.

Guía para el control de calidad

Consulte la publicación "Basic QC Practices" del Dr. James O Westgard, para obtener directrices sobre prácticas de control de calidad en el laboratorio.²⁹

Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas del ensayo, consulte Verificación de las especificaciones analíticas de los ensayos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

RESULTADOS

Cálculo

El ensayo Alinity i Anti-TPO utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, Y ponderado) para generar la calibración y obtener los resultados.

Alertas

Para algunos resultados puede aparecer información en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Intervalo de medida

El intervalo de medida se define como el intervalo de valores en IU/mL que se ajusta a los límites establecidos para un funcionamiento aceptable en cuanto a la linealidad, la imprecisión y el sesgo. El intervalo de medida del ensayo Alinity i Anti-TPO es de 3.00 IU/mL a 1000.00 IU/mL.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- La determinación de anticuerpos representa un parámetro en un proceso de diagnóstico multicriterios. Cuando se realiza un diagnóstico de enfermedades de la glándula tiroidea, se debe tener en cuenta los resultados de diversos métodos junto con los síntomas clínicos.
- Cerca del 20 % de los especímenes asintomáticos pueden presentar autoanticuerpos anti-TPO, lo que refleja la prevalencia en la población aparentemente sana. La prevalencia de anti-TPO también puede depender de la edad, el sexo y la zona geográfica de la población seleccionada.
- Algunos especímenes pueden no tener una respuesta lineal a la dilución debido a la heterogeneidad de los autoanticuerpos con respecto a sus propiedades fisicoquímicas.
- Los especímenes de pacientes que hayan recibido preparados a base de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos o terapéuticos pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Estos especímenes pueden dar valores falsamente elevados o disminuidos al analizarlos con equipos de ensayo que utilicen anticuerpos monoclonales de ratón. Para establecer el diagnóstico, puede ser necesaria información adicional si los resultados del ensayo no son coherentes con otros datos clínicos.^{30, 31}

- Los anticuerpos heterófilos presentes en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoanálisis *in vitro*. La presencia de anticuerpos heterófilos en un espécimen de paciente puede dar valores anómalos. Para fines diagnósticos puede ser necesaria información adicional.³²

VALORES ESPERADOS

Este estudio se realizó en ARCHTECT i System.

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. Se recomienda que cada laboratorio determine su propio intervalo de valores de referencia basado en las características específicas de la población y la localidad.

En un estudio se recogieron especímenes de suero humano de una población de 236 individuos aparentemente sanos. Todos los especímenes presentaron concentraciones de TSH situadas dentro del intervalo de valores de referencia. De esta población incluida en el estudio, 9 especímenes dieron resultados positivos con un dispositivo de ensayo anti-TPO comercializado y se excluyeron de los cálculos posteriores de intervalo de valores de referencia. La concentración del percentil de 97.5 de la población restante fue de 5.61 IU/mL. El intervalo de referencia es < 5.61 IU/mL para la población incluida en este estudio. Un total de 97.8 % (222/227) de la población presentó valores dentro del intervalo de referencia.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. El analizador Alinity i y ARCHTECT i System utilizan los mismos reactivos y cocientes muestra/reactivo.

Salvo que se especifique de otro modo, todos los estudios se realizaron en el analizador Alinity i.

Imprecisión

Imprecisión intralaboratorio

Se realizó un estudio según el protocolo EP05-A2 del CLSI.³³ Se realizaron análisis utilizando 1 lote de equipo de reactivos Alinity i Anti-TPO, 1 lote de calibradores Alinity i Anti-TPO, 1 lote de controles Alinity i Anti-TPO y 1 instrumento. Se analizaron 1 control y 4 paneles de plasma humano en un mínimo de 2 replicados, 2 veces al día, durante 20 días.

Muestra	n	Media (IU/mL)	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
			D.E.	%CV	D.E.	%CV
Control positivo	120	75.60	1.740	2.3	2.450	3.2
Panel 1	120	5.56	0.228	4.1	0.290	5.2
Panel 2	120	19.85	0.599	3.0	0.761	3.8
Panel 3	120	209.43	4.076	1.9	6.540	3.1
Panel 4	120	856.67	37.466	4.4	44.294	5.2

^a Incluye la variabilidad intraserial, interserial e interdiaria.

Límites inferiores de medida

Se realizó un estudio según el protocolo EP17-A2 del CLSI.³⁴ Se realizaron análisis usando 3 lotes de equipo de reactivos Alinity i Anti-TPO en cada uno de los 2 instrumentos durante un mínimo de 3 días. Los valores máximos observados de límite del blanco (L_B), límite de detección (L_D) y límite de cuantificación (L_Q) se resumen a continuación.

	IU/mL
L_B ^a	0.00
L_D ^b	0.03
L_Q ^c	0.21

^a El L_B representa el percentil 95 de $n \geq 60$ replicados de muestras con cero analito.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

82

^b El L_D representa la concentración mínima a la que se puede detectar el analito con una probabilidad del 95 % según $n \geq 60$ replicados de muestras con concentración baja de analito.

^c El L_D se determinó con $n \geq 60$ replicados de muestras con concentración baja de analito y se define como la concentración más baja en la que se cumple el criterio de imprecisión máxima permisible expresada como un CV del 20 %.

Linealidad

Se realizó un estudio según el protocolo EP06-A del CLSI.²⁵

Este ensayo es lineal a lo largo del intervalo de medida de 3.00 IU/mL a 1000.00 IU/mL.

Sensibilidad clínica

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

Se evaluó la sensibilidad clínica analizando 139 especímenes definidos clínicamente como tiroiditis de Hashimoto y 125 especímenes de la enfermedad de Graves-Basedow en dos estudios. El diagnóstico clínico se basó en los criterios de los respectivos laboratorios. La presencia de autoanticuerpos frente a la tiroglobulina o TPO no fue necesariamente un criterio de diagnóstico para los especímenes con enfermedad de Graves-Basedow y tiroiditis de Hashimoto. En la tabla siguiente se muestra un resumen de los resultados obtenidos en estos estudios.

	Tiroiditis de Hashimoto		Enfermedad de Graves-Basedow	
	n	Positivo (%)	n	Positivo (%)
Estudio 1	89	64.0	75	92.0
Estudio 2	50	74.0	50	100.0

Porcentaje de concordancia

Se realizó un estudio según el protocolo EP12-A2 del CLSI.²⁶

El funcionamiento de los ensayos Alinity i Anti-TPO y ARCHITECT Anti-TPO se comparó para la determinación de anti-TPO. Se analizó un total de 250 especímenes por simple usando 3 lotes de equipo de reactivos Alinity i Anti-TPO en 1 analizador Alinity i y 1 lote de equipo de reactivos ARCHITECT Anti-TPO en 1 instrumento ARCHITECT i2000SR.

Ensayo Alinity i Anti-TPO	Ensayo ARCHITECT Anti-TPO	
	Positivo (≥ 5.61 IU/mL)	Negativo (< 5.61 IU/mL)
Positivo (≥ 5.61 IU/mL)	137	0
Negativo (< 5.61 IU/mL)	0	113

Concordancia positiva (%) = 100.00 % (137/137) con un IC del 95 % entre 97.34 % y 100.00 %

Concordancia negativa (%) = 100.00 % (113/113) con un IC del 95 % entre 96.79 % y 100.00 %

Concordancia total (%) = 100.00 % (250/250) con un IC del 95 % entre 98.54 % y 100.00 %

Intervalo de las muestras (ensayo Alinity i Anti-TPO) = < 3.00 IU/mL a > 1000.00 IU/mL

Intervalo de las muestras (ensayo ARCHITECT Anti-TPO) = < 3.00 IU/mL a > 1000.00 IU/mL

Interferencias

Estos estudios se realizaron en ARCHITECT i System.

Sustancias endógenas con capacidad de interferir

Se realizó un estudio según el protocolo EP7-A del NCCLS.²⁷ A especímenes con concentraciones de anti-TPO entre 45.07 IU/mL y 361.64 IU/mL, se les añadieron las siguientes sustancias con capacidad de interferir. La interferencia media observada durante el estudio estuvo entre el -3.6 % y el +3.7 %.

Sustancia con capacidad de interferir	Concentración interferente
Bilirrubina	≤ 20 mg/dL
Hemoglobina	≤ 1000 mg/dL
Proteínas totales (baja concentración)	4 g/dL
Proteínas totales (alta concentración)	10 g/dL
Triglicéridos	≤ 1000 mg/dL

Posibles interferencias con especímenes con enfermedades autoinmunitarias y muestras con títulos elevados de IgG

En un estudio, el ensayo ARCHITECT Anti-TPO se evaluó analizando especímenes de enfermedades autoinmunitarias conocidas y con IgG elevadas. Los especímenes se evaluaron añadiendo concentraciones conocidas de anti-TPO entre 131.44 IU/mL y 568.78 IU/mL. El porcentaje de interferencia media absoluta se resume en la tabla siguiente.

Situaciones clínicas	Interferencia media absoluta (%)
Anticuerpo antinuclear (ANA)	1.6
Artritis reumatoide (AR)	1.6
Lupus eritematoso sistémico (LES)	1.1
Diabetes Mellitus dependiente de insulina (DM0)	1.0
Enfermedad de Crohn	2.4
Ecleriosis múltiple	1.7
Colitis ulcerosa	1.5
Hiperbilirrubinemia (IgG elevada)	0.9

Otras situaciones con capacidad de interferir

En un estudio, se evaluó el ensayo ARCHITECT Anti-TPO analizando especímenes con HAMA y factor reumatoide (FR) para valorar la especificidad clínica. Se evaluó el porcentaje de interferencia de los especímenes positivos para HAMA y positivos para FR añadiendo concentraciones de anti-TPO entre 163.0 IU/mL y 184.3 IU/mL. El porcentaje de interferencia media absoluta se resume en la tabla siguiente.

Situaciones clínicas	n	Interferencia media absoluta (%)
Positivo para FR	10	1.6
Positivo para HAMA	10	2.1

Comparación de métodos

Se realizó un estudio según el protocolo EP09-A3 del CLSI utilizando el método de regresión Passing-Bablok.²⁸

Tipo de muestra	Unidades	n	Coefficiente de correlación	Ordenada en el origen	Pendiente	Intervalo de concentración	
Alinity i Anti-TPO respecto a ARCHITECT Anti-TPO	Sero	IU/mL	135	1.00	-0.12	1.01	4.33 - 959.91

BIBLIOGRAFÍA

- Trotter WR, Belyavin G, Waddams A. Precipitating and complement-fixing antibodies in Hashimoto's disease. *Proc Royal Soc Med.* 1957;50:961-962.
- Rott IM, Doniach D. Human auto-immune thyroiditis: serological studies. *Lancet.* 1958;70:55:1027-1030.
- Ruf J, Czarnocka B, De Mico C, et al. Thyroid peroxidase is the organ-specific 'microsomal' autoantigen involved in thyroid autoimmunity. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;S28149-56.
- DeGroot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism.* 1977;26(6):665-718.
- Doble ND, Banga JR, Pope RL, et al. Autoantibodies to the thyroid microsomal / thyroid peroxidase antigen are polyclonal and directed to several distinct antigenic sites. *Immunology.* 1988;64:23-29.
- Libert F, Ludgate M, Dinsart C, et al. Thyroperoxidase, but not the thyrotropin receptor, contains sequential epitopes recognized by autoantibodies in recombinant peptides expressed in the pLEX vector. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(4):857-860.
- Parkes AB, McLachlan SM, Bird P, et al. The distribution of microsomal and thyroglobulin antibody activity among the IgG subclasses. *Clin Exp Immunol.* 1984;57:239-243.
- Weetman AP, Black CM, Cohen SB, et al. Affinity purification of IgG subclasses and the distribution of thyroid auto-antibody reactivity in Hashimoto's thyroiditis. *Scand J Immunol.* 1989;30:73-82.
- Holborow EJ, Brown PG, Rott IM, et al. Cytoplasmic localization of "complement-fixing" auto-antigen in human thyroid epithelium. *Br J Exp Pathol.* 1959;XL(6):583-588.
- Khoury EL, Hammond L, Bottazzo GF, et al. Presence of the organ-specific 'microsomal' autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture: its involvement in complement-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol.* 1981;45:316-328.

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y t4 libre, en gestantes en una muestra de población colombiana

83

11. Banga JP, Pryce G, Hammond L, et al. Structural features of the autoantigens involved in thyroid autoimmune disease: the thyroid microsomal / microvillar antigen. *Mol Immunol*. 1985;22(6):629-642.
12. Davies TF, Weiss I. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1981;1:187-192.
13. Arino N, Yabu Y, Miki T, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(1):113-116.
14. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, et al. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(4):681-687.
15. Othman S, Phillips DW, Paikes AB, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol*. 1990;32:559-564.
16. Harris B, Othman S, Davies JA, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ*. 1992;305:152-156.
17. Glincoer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *TEM*. 1998;3(10):403-411.
18. Nardiyka RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med*. 1993;153:862-865.
19. Chang C-C, Huang C-N, Chuang L-M. Autoantibodies to thyroid peroxidase in patients with type I diabetes in Taiwan. *Eur J Endocrinol*. 1998;139:44-48.
20. Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:323-326.
21. Scherbaum WA. On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;S281:325-329.
22. Rosenbaum D, Davies TF. The clinical use of thyroid autoantibodies. *The Endocrinologist*. 1992;2(1):55-62.
23. Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, et al. Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol*. 1998;33(6):535-541.
24. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
25. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
26. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
29. Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
30. Schreff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res*. 1985;45(2):879-885.
31. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem*. 1988;34(2):261-264.
32. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988;34(1):27-33.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
35. CLSI. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP12-A2. Wayne, PA: CLSI; 2008.
37. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. NCCLS Document EP7-A. Wayne, PA: NCCLS; 2002.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

■ Símbolos utilizados

	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contenido suficiente para
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Diluyente del ensayo
	Conjugado
	Inversiones completadas
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote
	Micropartículas
	Producto de EE. UU.
	Número de referencia
	Número de serie

Alinity y ARCHITECT son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finskin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en marzo de 2018.

©2017, 2018 Abbott Laboratories



Publicaciones y póster



The certificate features a header with the congress logo on the left, which includes a stylized globe and the text "XVIII LATIN AMERICAN THYROID CONGRESS", "18 - 20th • NOVEMBER • 2021", and "VIRTUAL EVENT". To the right of the logo, the word "CERTIFICATE" is written in large, bold, blue capital letters. The main body of the certificate contains the following text: "This is to certify that the abstract", followed by the title "REFERENCE RANGES OF THYROID STIMULATING HORMONE IN A PREGNANT COLOMBIAN POPULATION." in bold. Below the title, it states: "Of the authors: MYRIAM VANESSA RUEDA GALVIS; CARLOS ALFONSO BUILES BARRERA, has been presented in the modality of Poster Presentation - Clinic, in the XVIII Latin American Thyroid Society Congress that was held from Nov 18 to 20, 2021 - ONLINE." A validation URL is provided: "To validate, visit <http://www.comcongresses.com.br/validacao/?cod=51413679>". At the bottom, there are three signatures: Ana Luiza Maia, President of the Latin American Thyroid Society (LATS) 2021; Fabián Pitola, President of the Scientific Committee LATS Congress 2021; and the Latin American Thyroid Society logo, which includes the text "PROMOTED BY: Latin American Thyroid Society".



CERTIFICATE


This is to certify that the abstract

PRECONCEPTION THYROTROPIN LEVELS, THEIR RELATIONSHIP WITH INCREASED DOSE IN PREGNANCY AND ADVERSE OUTCOMES. STUDY IN COLOMBIAN POPULATION.

Of the authors: CARLOS ALFONSO; MYRIAM VANESSA RUEDA GALVIS; JORGE HERNANDO DONADO GÓMEZ, has been presented in the modality of Poster Presentation - Clinic, in the XVIII Latin American Thyroid Society Congress that was held from Nov 18 to 20, 2021 - ONLINE.

To validate, visit <http://www.ccmcongresses.com.br/validacao/?cod=58413676>


Ana Luiza Maia
President
Latin American Thyroid Society (LATS) 2021


Fabián Pitoia
President
Scientific Committee LATS Congress 2021

PROMOTED BY:
 **Latin American Thyroid Society**

Fisiología de la tiroides e hipotiroidismo en el embarazo. Revisión de tema

Thyroid physiology and hypothyroidism in pregnancy. A review

Myriam Vanessa Rueda-Galvis¹ , Carlos Alfonso Builes-Barrera² 

Resumen. Durante el embarazo se generan múltiples cambios fisiológicos a nivel hormonal para llevar a cabo de manera satisfactoria la gestación. Uno de los ejes hormonales con cambios más importantes que repercuten de manera directa en el desarrollo fetal y bienestar materno es el tiroideo, el cual presenta modificaciones para lograr suplir las necesidades de hormona tiroidea tanto materna como fetal, principalmente en las primeras etapas del embarazo. Entre estas, se describen cambios en la cantidad de proteínas transportadoras de hormonas, aumento en el estímulo y producción de hormonas tiroideas, incremento del aclaramiento renal de yodo y alteración en la actividad de las desyodinasas. Estos mecanismos ofrecen suficiente hormona tiroidea al feto, el cual es dependiente del aporte materno. Un desajuste en cualquiera de estos mecanismos, puede conducir al desarrollo de hipotiroidismo con múltiples complicaciones, como la pérdida del embarazo e hipertensión gestacional, entre otras. Una tamización oportuna y un tratamiento temprano pueden evitar estos desenlaces adversos. De ahí la necesidad fundamental de conocer y comprender el comportamiento del eje tiroideo en la gestación.

Palabras clave: glándula tiroides, embarazo, gestación, hipotiroidismo, fisiología.

Abstract. During pregnancy, multiple physiological changes are generated at the hormonal level to successfully carry out pregnancy. One of the hormonal axes with the most important changes that have a direct impact on fetal development and maternal well-being is the thyroid axis, which presents multiple modifications to reach the needs of thyroid hormone for both the mother and the fetus, primarily in the early stages of pregnancy. Changes in the amount of hormone transport proteins, increased stimulation and production of thyroid hormones, increased re-

¹ Médica, Especialista en Medicina Interna. Residente de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. E-mail: vanessa.rueda@udea.edu.co

² Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología. Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Medicina & Laboratorio 2022;26: 15-33. <https://doi.org/10.36384/01232576.557>.
Recibido el 2 de noviembre de 2021; aceptado el 2 de diciembre de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2022[©].