

MAGLUMI[®] TRAb (CLIA)

USO INDICADO

El kit es un inmunoensayo por quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de anticuerpos receptores de TSH (TRAb) en suero humano usando el analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI (se incluyen Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 y MAGLUMI X6) y el sistema integrado de la serie Biolumi (se incluyen Biolumi CX8).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El receptor de tirotrópina (o receptor TSH) es un receptor (y una proteína asociada) que responde a la hormona estimulante de la tiroides (también conocida como "tirotrópina") y estimula la producción de tiroxina (T4) y de triyodotironina (T3). El receptor de TSH se encuentra principalmente en la superficie de las células epiteliales tiroideas, pero también se encuentra en el tejido adiposo y en los fibroblastos. El receptor de TSH es un miembro de la superfamilia de los receptores de proteínas de membrana integral acoplados a proteínas G y está acoplado a las proteínas G¹⁻².

La tirotrópina (TSH) ejerce su efecto de estimulación de la glándula tiroidea al fijarse a los receptores en las membranas plasmáticas de los tirocitos para producir la activación de las vías de señalización del AMPc y la fosfolipasa C. El receptor de TSH (TSH-R) pertenece a la clase de receptores de transmembrana acoplados a la proteína G. En el suero, las subunidades del receptor de TSH circulante son un posible antígeno en el proceso de la enfermedad autoinmunitaria. El receptor de tirotrópina en las células foliculares tiroideas es la diana de los autoanticuerpos, los anticuerpos receptores de antitirotrópina (TRAb). Estas se dividen en dos clases generales que pueden estimular (TSAb) o bien inhibir (TBAAb) la secreción de la hormona tiroidea, causando la enfermedad de Graves-Basedow o el hipotiroidismo, respectivamente. En el caso de la enfermedad de Graves-Basedow, la estimulación del receptor de tirotrópina por parte de los TSAb provoca hiperplasia tiroidea e hipertiroidismo, mientras que en el hipotiroidismo los TBAAb compiten con la TSH por los TSH-R y bloquean los efectos biológicos de la TSH. Además, los TSAb han sido implicados en la patogénesis de la oftalmopatía de Graves³.

La determinación de los TRAb podría estar indicada para la detección o la exclusión de hipertiroidismo autoinmunitario y su diferenciación de la autonomía diseminada de la glándula tiroidea. La presencia de TRAb muestra que la tirotoxicosis del paciente es más bien de etiología autoinmunitaria que debido al bocio nodular tóxico. Además, la medición de TRAb se utiliza para supervisar el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow y para la predicción de la recaída, contribuyendo así a una ayuda importante para la toma de decisiones en el manejo del tratamiento⁴⁻⁸. En el embarazo, en mujeres con enfermedad de Graves-Basedow, el paso transplacentario de TRAb de la madre al feto puede causar hipertiroidismo neonatal transitorio. Los anticuerpos del receptor de TSH deben medirse en el último trimestre y si son elevados se requiere una cuidadosa evaluación del neonato para detectar hipertiroidismo. Se recomienda que a todas las mujeres embarazadas con hipertiroidismo de Graves-Basedow activo o que hayan recibido tratamiento anterior, ya sea mediante cirugía o con yodo radioactivo, se les analice los niveles de TRAb, ya que los TRAb pueden permanecer elevados a pesar de que el hipertiroidismo pase a ser eutiroideo o hipotiroideo y tratado con L-T4³.

Los ensayos para TRAb también pueden ser útiles para problemas especiales, como en pacientes que se presentan con exoftalmos unilateral inicial, oftalmopatía de Graves eutiroidea, hipertiroidismo subclínico, embarazo con enfermedad de Graves-Basedow, hiperémesis con tirotoxicosis, o diagnóstico diferencial de tiroiditis indolora posparto³.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El test de TRAb es un inmunoensayo por quimioluminiscencia tipo sándwich.

La muestra (o calibrador/control, si procede), el búfer y las microperlas magnéticas recubiertas con antígeno TSHR se mezclan completamente y se incuban para formar inmunocomplejos. Segunda incubación: Después de la incubación, las partículas fijadas a las microperlas están contenidas en un campo magnético mientras que las partículas no fijadas son arrastradas durante un ciclo de lavado. Luego de añadir el antígeno SPA marcado con ABEI y de una incubación, se forman complejos sándwich. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y luego se realiza otro ciclo de lavado. Posteriormente, se agrega el Sustrato 1+2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades de luz relativa (RLU, por sus siglas en inglés), que es proporcional a la concentración de TRAb presente en la muestra (o calibrador/control, si procede).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF.:130203009M)	50 pruebas (REF.:130603009M)
Tampón con microperlas magnéticas	que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	2,8 ml	2,8 ml
Calibrador bajo	que contiene BSA y anticuerpo TSHR, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador alto	que contiene BSA y anticuerpo TSHR, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Búfer	Contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	12,5 ml	7,0 ml
Marca de ABEI	antígeno SPA marcado con ABEI, que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	22,5 ml	15,0 ml
Diluyente	que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	25,0 ml	15,0 ml
Control de calidad interno	que contiene BSA y anticuerpo TSHR, NaN ₃ (<0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml
Microperlas magnéticas liofilizadas	Microperlas magnéticas recubiertas con antígeno TSHR, que contienen BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	1 frasco	1 frasco

Las microperlas magnéticas están liofilizadas y deben reconstituirse con solución tampón para microperlas magnéticas.

Accesorios necesarios, pero no suministrados

Serie MAGLUMI y Biolumi:

Módulo de reacción	REF.: 630003
Iniciador 1 + 2	REF.: 130299004M, 130299027M

Concentrado para lavado	REF.:130299005M
Comprobación de luz	REF.:130299006M
Vaso de reacción	REF: 130105000101

Por favor, realice los pedidos de los accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestros representantes autorizados.

CALIBRACIÓN Y TRAZABILIDAD

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado con el Segundo Estándar Internacional 08/204 de la OMS.

El test de prueba de los calibradores específicos permite que los valores RLU se ajusten a la curva maestra asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración que es específica del instrumento y generada por una calibración de 2 puntos, y se proporciona una curva maestra (10 calibraciones) mediante el reactivo CHIP de identificación por radiofrecuencia (RFID, por sus siglas en inglés).

Se recomienda la recalibración si se produce cualquiera de las siguientes condiciones:

- Después de cada intercambio de lotes (reactivo o sustrato 1+2).
- Cada 1 semana y/o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivos (recomendado).
- Después de realizar el servicio del instrumento.
- Si los resultados del control se encuentran fuera del rango esperado.

CONTROL DE CALIDAD

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

El control de calidad interno solo corresponde para el sistema MAGLUMI y Biolumi. Para obtener instrucciones de uso y el valor diana, consulte la **Información de control de calidad de TRAb**. El usuario debe juzgar los resultados según sus propias normas y conocimientos.

Para información detallada sobre cómo ingresar los valores del control de calidad, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Para supervisar el rendimiento del sistema y el gráfico de tendencias, son necesarios materiales de control de calidad disponibles comercialmente. Trate todas las muestras de control de calidad con las mismas medidas preventivas aplicables a las muestras del paciente. Se obtiene un nivel satisfactorio de rendimiento cuando los valores obtenidos del análisis se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, tal como queda determinado por un plan adecuado de control de calidad interno del laboratorio. Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informe los resultados. En este caso, tome las siguientes medidas:

- Verifique que los materiales no hayan caducado.
- Compruebe que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegúrese de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repita el ensayo con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, póngase en contacto con su proveedor local de asistencia técnica o con los distribuidores.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

- Utilice tubos de muestreo estándares o tubos que contengan gel de separación. Recoja la sangre asépticamente siguiendo las precauciones universales para venopunción.
- Asegúrese de que se haya completado la formación del coágulo en las muestras de suero antes de llevar a cabo la centrifugación. Algunas muestras, especialmente las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o trombolítico, pueden presentar un mayor tiempo de coagulación.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se forme el coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos. Las muestras no deben contener fibrina ni otro material particulado.
- No use muestras hemolizadas o groseramente lipémicas ni muestras que contengan material particulado o que tengan una evidente contaminación microbiana. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimine las burbujas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite repetir los ciclos de congelamiento y descongelamiento. La muestra sérica se puede congelar y descongelar solo una vez. Las muestras deben mezclarse cuidadosamente después de la descongelación.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben ser trasladadas a un recipiente para muestras o a un tubo secundario. Debe tenerse cuidado en transferir solo la muestra aclarada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de los pacientes y controles) deben ser analizadas dentro de las 3 horas siguientes tras ser colocadas en el sistema MAGLUMI. Consulte el servicio SNIBE para un análisis más detallado de las limitaciones de almacenamiento de muestras del sistema.
- Las muestras libres de gel separador, glóbulos rojos o coágulos se pueden almacenar hasta 24 horas a entre 2 y 8 °C. Congele las muestras a -20 °C o por debajo de esa temperatura si la muestra no es analizada dentro de las 24 horas.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirar el separador de suero, los glóbulos rojos o los coágulos. Cuando se despachan, las muestras deben ser envasadas y etiquetadas de acuerdo con las regulaciones estatales, federales e internacionales aplicables al transporte de muestras clínicas y sustancias infecciosas. Las muestras deben ser enviadas congeladas.
- El volumen de muestra requerido para una única determinación de TRAb es 10 µl.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

IVD

- Para uso diagnóstico *In Vitro*.
- Las instrucciones del prospecto del envase deben seguirse cuidadosamente. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si se presenta cualquier desviación de las instrucciones de este prospecto.

Precauciones de seguridad

- **ATENCIÓN:** Este producto requiere la manipulación de muestras de origen humano. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y se manipulen de acuerdo con la norma 29 CFR.1910.1030 sobre exposición ocupacional a patógenos de transmisión hemática. Se deben utilizar prácticas de Bioseguridad Nivel 2 u otras prácticas de bioseguridad adecuadas para los materiales que contienen o se sospecha que contienen agentes infecciosos
- Todas las muestras, los reactivos biológicos y los materiales utilizados en el ensayo deben considerarse potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos. Por lo tanto, deben desecharse de acuerdo con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y en cumplimiento de los requisitos regulatorios imperantes.
- Este producto contiene azida sódica. Elimine el contenido y los recipientes conforme a todas las normas locales, regionales y nacionales.
- Consulte las hojas de datos de seguridad que están disponibles a petición.

Precauciones de manipulación

- No utilice los kits de reactivos después de la fecha de caducidad.
- No intercambie los componentes de reactivos de diferentes reactivos o lotes.
- Antes de cargar el kit de reactivos en el sistema, el kit de reactivos se debe mezclar completamente para que las microperlas vuelvan a estar en suspensión.
- Para obtener instrucciones sobre la mezcla de las microperlas, consulte la sección de *Preparación del reactivo* en este prospecto.

- Para evitar la contaminación, utilice guantes cuando manipule un kit de reactivos y las muestras.
- Con el tiempo, pueden secarse líquidos residuales en la superficie del diafragma. Estas sales secas no causarán interferencias con los resultados del ensayo.
- Para precauciones detalladas sobre el funcionamiento de este sistema, consulte la información de servicio de SNIBE.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Sellado: Almacenado entre 2 °C y 8 °C hasta la fecha de caducidad.
- Abierto a entre 2 °C y 8 °C: La estabilidad mínima es 4 semanas.
- Instalado: La estabilidad mínima es 4 semanas.
- Para asegurar el mejor desempeño del kit, se recomienda colocar los kits abiertos en el refrigerador tras finalizar el trabajo de prueba del día. Todavía es posible seguir utilizando el kit más allá del período de apertura o del período que permanece dentro si los controles se encuentran dentro de los rangos esperados.
- Mantener en posición vertical durante el almacenamiento para facilitar la resuspensión posterior adecuada de las microperlas magnéticas.
- Mantener Lejos De La Luz Solar.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Preparación de las microperlas magnéticas

- Las microperlas magnéticas se facilitan en forma liofilizada. El frasco que contiene las microperlas magnéticas liofilizadas debe abrirse con cuidado y reconstituirse con la solución tampón con microperlas magnéticas.
 - Deje reposar las microperlas magnéticas disueltas entre 5 y 10 minutos.
 - Agite suavemente para asegurar la homogeneidad. Evite agitar fuertemente cuando disuelva (espuma).
 - Transfiera las microperlas magnéticas reconstituidas al tubo de microperlas magnéticas y colóquelas en el analizador MAGLUMI de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático.
- Después de su uso, los kits, incluidas las microperlas magnéticas reconstituidas, deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C en posición vertical.

Preparación del reactivo

- La resuspensión de las microperlas magnéticas se realiza automáticamente cuando el kit se carga correctamente, asegurando que las microperlas magnéticas estén totalmente resuspendidas de manera homogénea antes de su uso.
- Para asegurar el desempeño adecuado del test, siga estrictamente las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente. Cada parámetro del test está identificado mediante un CHIP RFID en el kit del reactivo. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente

DILUCIÓN

Las muestras con concentraciones superiores al intervalo de medición pueden diluirse. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Después de la dilución por los analizadores, el software del analizador toma en cuenta automáticamente la dilución al calcular la concentración de la muestra.

La dilución automática de la muestra está disponible después de realizar los ajustes de la dilución en el software del usuario del analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI y Biolumi. Por favor, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

LIMITACIONES

- Para obtener resultados confiables es necesaria una técnica habilidosa y el apego estricto a las instrucciones.
- La contaminación bacteriana o la inactivación por el calor de las muestras puede afectar los resultados del test.
- Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de enfermedades y debe ser interpretado junto con el cuadro clínico del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.
- El diagnóstico de una enfermedad no debe basarse en el resultado de un único test, sino que debe determinarse en relación con los resultados clínicos en asociación con el juicio médico.
- Cualquier decisión terapéutica también debe tomarse caso por caso.
- Las muestras de pacientes con anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA, *Human Anti-Mouse Antibodies*) pueden arrojar valores erróneos elevados o disminuidos. Aunque se añaden agentes neutralizantes de HAMA, las concentraciones séricas extremadamente altas de HAMA pueden influir ocasionalmente en los resultados.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de TRAb en cada muestra por medio de una curva de calibración que es generada por un procedimiento de curva maestra de calibración de 2 puntos. Los resultados se expresan en IU/l. Para más información, consulte las instrucciones de uso del analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI.

Interpretación de los resultados

Los rangos esperados para el ensayo de TRAb se obtuvieron mediante el análisis de 214 personas aparentemente sanas en China, y arrojaron el siguiente intervalo de referencia: <1,5 IU/l (percentil 95°).

Los resultados pueden diferir entre laboratorios debido a variaciones en el método de prueba y en la población. Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos esperados.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

Precisión

La precisión del ensayo de TRAb se determinó de conformidad con CLSI EP5-A2. Se analizaron 2 controles y 3 *pools* de suero humano con diferente concentración de analito, en duplicado en dos ejecuciones independientes por día, durante 20 días de prueba. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (IU/l) (N=80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		DE (IU/l)	% CV	DE (IU/l)	% CV	DE (IU/l)	% CV
<i>Pool</i> 1 con suero	1,739	0,089	5,12	0,112	6,44	0,143	8,22
<i>Pool</i> 2 con suero	8,313	0,333	4,01	0,101	1,21	0,356	4,28
<i>Pool</i> 3 con suero	23,204	0,709	3,06	0,426	1,84	0,827	3,56
Control 1	4,053	0,219	5,40	0,159	3,92	0,271	6,69
Control 2	16,454	0,556	3,38	0,392	2,38	0,680	4,13

Límite de blanco (LoB)

El límite de blanco para el ensayo de TRAb es 0,25 IU/l.

Límite de detección (LoD)

El LoD para el ensayo de TRAb es 0,28 IU/l.

Límite de cuantificación (LoQ)

Se define como la concentración de TRAb que puede medirse con un CV de interensayo del 20 %. El LoQ para el ensayo de TRAb es 0,32 IU/l.

Rango de medida

0,25 - 30 IU/l (definido por el límite de blanco y el máximo de la curva maestra). Los valores por debajo del límite de blanco se informan como <0,25 IU/l. Los valores por encima del rango de medida se informan como >30 IU/l.

Comparación de métodos

Se analizaron un total de 160 muestras en el rango de 0,274 y 23,984 IU/l usando un ensayo de TRAb (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen del siguiente modo: $y = 0,945x + 0,1715$, $r^2 = 0,9667$.

Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtiene agregando TSH humana (10 mIU/ml), LH humana (25 IU/ml), FSH humana (50 IU/ml) y hCG (500 IU/ml), y tiroglobulina (300 ng/ml) a las muestras séricas en las concentraciones indicadas. No se encuentran interferencias.

Interferencia endógenas

Las sustancias hasta las siguientes concentraciones no interfirieron con el ensayo:

- Bilirrubina 39 mg/dl
- Triglicéridos 2000 mg/dl
- Hemoglobina 1000 mg/dl

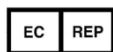
REFERENCIAS

1. Farid NR, Szkudlinski MW (Sep 2004). "Mini review: structural and functional evolution of the thyrotropin receptor". *Endocrinology*. 145 (9): 4048–57.
2. Calebiro D, Nikolaev VO, Lohse MJ (Jul 2010). "Imaging of persistent cAMP signaling by internalized G protein-coupled receptors". *Journal of Molecular Endocrinology*. 45 (1): 1–8.
3. Wild D. *The Immunoassay Handbook-the theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques*, Fourth Edition. Elsevier Ltd. 2013.
4. Feldt-Rasmussen, U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin.Chem.* 42, 160–163 (1996).
5. McIntosh RS, Asghar MS, Weetman AP. The antibody response in human autoimmune thyroid disease. *ClinSci* 1997; 92:529-541.
6. Schott, Scherbaum WA. Diagnostic testing for autoimmune thyroid disease. *J Lab Med* 2006; 34(4):254-257.
7. Quadbeck B, Hoermann R, et al. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Grave's disease. *Thyroid* 2005; 15:1047-1054.
8. Okamoto Y, Tanigawa SI, Ishikawa K, et al. TSH receptor antibody measurement and prediction of remission in Grave's disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J* 2006; 53(4):467-472.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China
Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
Tel.: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

EXPLICACIONES DE SÍMBOLOS

	Consulte Las Instrucciones De Uso		Fabricante
	Limitación De Temperatura (Almacenar A Entre 2 °C Y 8 °C)		En Uso Por
	Suficiente Para		Mantener Lejos De La Luz Solar
	Este Lado Hacia Arriba		Representante Autorizado En La Comunidad Europea
	Dispositivo Médico Para Diagnóstico <i>In Vitro</i>		Componentes Del Kit
	Número De Catálogo		Código De Lote