

CT-U.S.-IRMA

REF

KIP0429



Instrucciones de uso

Español



Lea detenidamente este manual de usuario antes de utilizarlo.

Se pueden descargar otras traducciones de estas instrucciones de uso desde nuestra página web: <https://www.DiaSource-diagnostics.com/>



DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue du
Bosquet, 2
1348 - Louvain-la-Neuve (Bélgica)

HISTORIAL DE LAS INSTRUCCIONES DE USO (IFU)

Versión: 3,0

Fecha: 23/06/2026 - Esta versión sustituye a todos los manuales de instrucciones anteriores.

Cambios en el contenido respecto a la versión anterior:

Número de versión	Cambios respecto a la versión anterior
3	• Se ha añadido una referencia a la disponibilidad de traducciones a otros idiomas.
2	• En la sección 14 se añadieron los símbolos «Productos biológicos de origen animal», «Productos derivados de sangre o plasma humanos» e «Irritante, sensibilizante, nocivo». • Se actualizaron las advertencias (Sección 9). • El cuadrado de color presente en la etiqueta de los componentes se añadió en la Tabla de componentes de la Sección 4. • Se ha añadido la estabilidad de las muestras en la Sección 6 y se ha • actualizado la sección de Bibliografía. En sustitución del texto se ha añadido una tabla con la historia de las instrucciones de uso (IFU).
1	• Se ha reestructurado y reformulado para mayor claridad y alineación con los requisitos del «Reglamento sobre productos sanitarios para diagnóstico <i>in vitro</i>» (IVDR) (UE) 2017/746. • De acuerdo con los requisitos del IVDR, se ha añadido información/datos en las secciones Características de rendimiento analítico, Eficacia diagnóstica, Advertencias y precauciones, así como Limitaciones. • Se añadieron las siguientes secciones: Aviso importante y símbolos. • Se ha actualizado la sección de Bibliografía.

CT-U.S.-IRMA KIP0429

Este dispositivo es un ensayo inmunorradiométrico (IRMA) (sistema de tubos recubiertos de anticuerpos) para la determinación cuantitativa de la calcitonina humana en suero humano.

SOLO PARA USO PROFESIONAL

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO

Principio del ensayo	inmunorradiométrico
Tipo de muestra	suero
Volumen de la muestra	200 µL
Tiempo de incubación	18 ± 1 horas a 2-8 °C
Los resultados se expresan en	pg/mL
Intervalo lineal de medición directa	8 - 700 pg/mL
Número de calibradores	6

SERVICIOS DiaSource

Información	info@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 11
Servicio de atención al cliente	customer.service@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 00
Responsables de producto	products.support@diasource.be	

1. FIN PREVISTO

El kit DiaSource CT-U.S.-IRMA es un ensayo inmunorradiométrico no automatizado (IRMA) destinado para su uso en la medición cuantitativa de la calcitonina (CT) en suero humano por profesionales capacitados en laboratorios médicos.

El producto sanitario de diagnóstico *in vitro* está destinado a ser utilizado para ayudar al diagnóstico, para la monitorización y para el seguimiento postoperatorio del carcinoma medular de tiroides (CMT).

La medición de la CT es útil en pacientes con riesgo de CMT debido a rasgos hereditarios o con enfermedad nodular tiroidea detectada por palpación o ecografía, así como en pacientes después de una tiroidectomía.

2. INFORMACIÓN GENERAL

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tipo de cáncer de tiroides que afecta a las células C y representa el 15 % de todas las muertes relacionadas con el cáncer de tiroides (Thomas *et al.*, 2019; Leimbach *et al.*, 2021; Zarkesh *et al.*, 2022). Curiosamente, tanto las células C sanas como las neoplásicas segregan calcitonina, una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos que regula la homeostasis del calcio en la circulación sanguínea (Pelizzo *et al.*, 2023; van Treijen *et al.*, 2000; Kiriakopoulos *et al.*, 2022).

Por lo tanto, y dado que el nivel de calcitonina y el tamaño del tumor son directamente proporcionales (Zarkesh *et al.*, 2022), la calcitonina se utiliza para ayudar al diagnóstico de CMT. Los niveles de calcitonina inferiores a 10 pg/mL se consideran un signo fiable de ausencia de cualquier enfermedad de células C (Verbeek *et al.*, 2020; Garo *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020), mientras que el CMT se presenta en el 50 % de los casos a 70 pg/mL (Piticchio *et al.*, 2023). Por último, se sospecha de enfermedades metastásicas a partir de 500 pg/mL (Kiriakopoulos *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020), lo que se aproxima al valor de corte (466 pg/mL) a partir del cual se sospecha de CMT al realizar pruebas de estimulación (Fugazzola, 2023).

Además, la calcitonina (y en particular su tiempo de duplicación) también se puede utilizar para la monitorización y el seguimiento postoperatorio del CMT. Un paciente se considera bioquímicamente curado con niveles postoperatorios inferiores a 10 pg/mL, mientras que se debe sospechar la diseminación de una enfermedad persistente o recurrente a partir de 150 pg/mL (Costante y Meringolo, 2020; Garo *et al.*, 2022; Kiriakopoulos *et al.*, 2022). Por otro lado, un tiempo de duplicación inferior a 0,5 años se asocia a una supervivencia a 5 años del 25 %, mientras que el 100 % de los pacientes estaban vivos a los 10 años cuando el tiempo de duplicación era superior a 2 años (Costante y Meringolo, 2020).

La calcitonina sérica se puede medir de manera fiable mediante inmunoensayos, siempre que se utilicen ensayos de «dos pasos» que maximicen el reconocimiento del monómero maduro de la calcitonina frente a las demás isoformas, precursores o productos de degradación.

3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

El principio de funcionamiento de los ensayos inmunorradiométricos (IRMA) se basa en las interacciones de anticuerpos radiomarcados con epítopos de un analito diana. Estos ensayos se utilizan para detectar concentraciones muy bajas de un analito diana.

Un primer anticuerpo (es decir, el anticuerpo de captura) se adhiere a la superficie de los tubos de reacción con el objetivo de capturar el analito diana y localizarlo en los tubos de reacción. A continuación, se añade la muestra a analizar en los tubos, donde el analito diana (si está presente) se une al anticuerpo de captura. En un paso siguiente se añade un anticuerpo de detección (o marcado) (marcado con un isótopo I radiactivo, 125I), denominado trazador, que se une también al analito (a un epítipo diferente del reconocido por el anticuerpo de captura). Después de la reacción inmunológica y de la formación de un inmunocomplejo, los tubos finalmente se lavan para eliminar el exceso de anticuerpo no unido. La radiación gamma emitida por los complejos unidos es directamente proporcional a la concentración de analito en la muestra.

4. MATERIAL SUMINISTRADO

El kit CT-U.S.-IRMA consta de los siguientes componentes principales:

Denominación	Símbolo	Código de colores	Origen	Descripción	Reconstitución
Trazador (yodo 125 Ab)				1 vial (5,5 mL - 720 kBq) de Anti-CT-125I (anticuerpo monoclonal) en tampón TRIS con albúmina de suero bovino (BSA), azida (< 0,1 %) y colorante rojo.	Listo para usar.
Tubos recubiertos				2 x 48 tubos recubiertos con anti-CT (anticuerpo monoclonal).	Listo para usar.
Calibrador 0				1 vial de calibrador liofilizado 0 en plasma humano modificado con gentamicina.	Añadir 1 mL de agua destilada.
DIL SPE				1 vial de diluyente de muestra liofilizado (que se utilizará para la dilución de la muestra) con gentamicina y timol.	Añadir agua destilada (consultar el volumen en la etiqueta).
Control 1				1 vial de Control liofilizado 1 en plasma humano con gentamicina (consulte los valores exactos en la etiqueta).	Añadir 1 mL de agua destilada.
Control 2				1 vial de Control liofilizado 2 en plasma humano con gentamicina (consulte los valores exactos en las etiquetas de los viales).	Añadir 1 mL de agua destilada.
Calibradores 1-N				5 viales de calibradores liofilizados (calibradores 1-5) en plasma humano modificado con gentamicina (consulte los valores exactos en las etiquetas de los viales).	Añadir 1 mL de agua destilada.
WASH SOLN CONC				1 vial de solución de lavado concentrada (TRIS-HCl).	Diluir 70x con agua destilada (utilizar un agitador magnético).

5. MATERIAL NO PROPORCIONADO

El material siguiente es necesario pero no se proporciona en el kit:

- Agitador tipo vórtex
- Agitador magnético
- Jeringa automática de 5 mL (tipo Cornwall) para lavado
- Sistema de aspiración (opcional)
- Se puede utilizar cualquier contador gamma capaz de medir la radiación de yodo-125 (con un rendimiento mínimo del 70 %)

- Agua destilada
- Pipetas para la dispensación de 50 µl (se recomienda el uso de pipetas precisas con puntas de plástico desechables)
- Pipetas para la dispensación de 200 µl (se recomienda el uso de pipetas precisas con puntas de plástico desechables)
- Pipetas para la dispensación de 1 mL (se recomienda el uso de pipetas precisas con puntas de plástico desechables)

6. RECOGIDA, MANIPULACIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Solo se deben utilizar los siguientes tipos de muestras: suero humano

Es responsabilidad del operario asegurarse de que se utilizan los tipos de muestras correctos.

Observe las siguientes recomendaciones para la manipulación, el procesamiento y el almacenamiento de las muestras:

- La recogida de muestras se realiza de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico (BPLC).
- La extracción de sangre humana se realiza por venopunción en un separador de suero o tubo de tapón rojo sin anticoagulante.
- Las muestras humanas para las pruebas de calcitonina se deben transportar al laboratorio en hielo.
- El suero humano se debe separar rápidamente de las células sanguíneas, preferiblemente en una centrifuga refrigerada.
- Si las muestras no se analizan el mismo día de la extracción de sangre, es aconsejable congelarlas hasta el momento del ensayo.
- Para poder volver a analizar las muestras, estas se deben congelar en alícuotas y desechar cada alícuota de muestra después de la primera descongelación (Soh & Aw, 2019; Perros *et al.*, 2014).
- Si se espera o se sabe que una muestra tiene una concentración superior a la del calibrador más concentrado, deberá diluirse con el diluyente de la muestra para que su concentración quede dentro del intervalo de medición.

Estas estabilidades de las muestras de suero humano se proporcionan a título indicativo (Guder *et al.*, 2001):

Temperatura	Tiempo
Ambiente (20 - 25 °C)	4 horas
Refrigerada (2 - 8 °C)	1 día
Congelada (preferida) (-20 °C)	1 año

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL DE LOS REACTIVOS

Antes de su apertura o reconstitución, todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se conservan **entre 2 y 8 °C**, según la evaluación del desplazamiento del mensurando siguiendo las directrices del documento EP25 del CLSI.

Después del primer uso, los componentes son estables hasta la **fecha de caducidad del kit** (indicada en la etiqueta del kit), según la evaluación de la desviación del mensurando siguiendo las directrices del documento EP25 del CLSI, si se almacenan y manipulan como se indica en la siguiente **Tabla**:

Componentes	Temperatura de almacenamiento después de la primera apertura	Instrucciones de manipulación
Trazador (yodo 125 Ab)	de 2 °C a 8 °C	• Conservar en el vial original bien cerrado.
Tubos recubiertos	NA	• Cada tubo puede utilizarse solo una vez. Los tubos restantes se deben almacenar a entre 2 y 8 °C.
Calibrador 0	-15 °C a -25 °C	• Congelar inmediatamente después del uso. Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación.
DIL SPE	-15 °C a -25 °C	• Congelar inmediatamente después del uso. Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación.
Control 1	-15 °C a -25 °C	• Congelar inmediatamente después del uso. Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación.
Control 2	-15 °C a -25 °C	• Congelar inmediatamente después del uso. Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación.
Calibradores 1-N	-15 °C a -25 °C	• Congelar inmediatamente después del uso. Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación.
WASH SOLN CONC	de 8 °C a 25 °C	• Preparar fresco. • Utilizar el mismo día.

8. PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

USUARIOS PREVISTOS

El dispositivo solo debe ser utilizado por profesionales formados en laboratorios médicos equipados con procedimientos de seguridad radiactiva de acuerdo con la normativa local.

CONSIDERACIONES DE CALIDAD

- No utilice el kit o sus componentes pasada la fecha de caducidad.
- No mezcle componentes de diferentes lotes del kit.
- Todos los reactivos deben estar a temperatura ambiente (18 °C a 25 °C) durante 15 minutos antes de utilizarlos.
- Mezcle bien todos los reactivos y muestras agitándolos o revolviéndolos suavemente.
- Para prevenir que se produzca contaminación cruzada, utilice una punta de pipeta desechable al añadir cada reactivo y muestra.
- Las pipetas de alta precisión o los equipos de pipeteo automático mejorarán la precisión del ensayo.
- Respete los tiempos de incubación.
- Prepare una curva de calibración para cada análisis, no utilice datos de análisis anteriores.
- Las muestras de pacientes con una concentración superior al intervalo de medición se deben calificar como «> calibrador más concentrado». El resultado no se debe extrapolar. La

muestra del paciente en cuestión se debe diluir y volver a analizar.

- Las muestras de pacientes con una concentración por debajo del límite de cuantificación (LoQ) se clasificarán como «< LoQ». El resultado no se debe extrapolar.

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

- **CT-US - IRMA - Trazador:**
Listo para usar.
- **CT-US - IRMA - Tubos recubiertos de Ab:**
Listo para usar.
- **CT-US - IRMA - Calibrador 0:**
Añadir 1 mL de agua destilada.
- **CT-US - IRMA - Esp. diluyente:**
Añadir agua destilada (consultar el volumen en la etiqueta).
- **CT-US - IRMA - Control 1:**
Añadir 1 mL de agua destilada.
- **CT-US - IRMA - Control 2:**
Añadir 1 mL de agua destilada.
- **CT-US - IRMA - Calibrador 1-5:**
Añadir 1 mL de agua destilada.
- **Común - RIA/Elisa - Solución de lavado - CE:**
Diluir 70x con agua destilada (utilizar un agitador magnético).

PROCEDIMIENTO

1. Etiquete los tubos recubiertos por duplicado para cada calibrador, muestra y control. Para la determinación de los recuentos totales, etiquete 2 tubos no recubiertos.
2. Homogeneice los calibradores, los controles y las muestras. Dispense 200 µL de cada uno en los respectivos tubos.
3. Añada 50 µL de anti-CT-125I (trazador) a todos los tubos, incluidos los tubos no recubiertos para recuentos totales.
4. Agite la gradilla de los tubos suavemente a mano para liberar cualquier burbuja atrapada.
5. Incube durante 18 ± 1 horas a $2-8^{\circ}\text{C}$.
6. Ahora, los tubos para recuentos totales se apartan hasta que se mida la radiactividad (paso 8). Aspire el contenido de los tubos recubiertos (calibradores, controles y muestras). Asegúrese de eliminar todo el líquido, ya que las gotas restantes aumentarán los recuentos de fondo por minuto (cpm).
7. Lave los tubos recubiertos dos veces con 2 mL de solución de lavado de trabajo y aspire. Evite que se forme espuma al añadir la solución de lavado de trabajo. Para el procedimiento de lavado manual, aspire primero la capa de espuma y después el líquido. Para los ciclos de lavado automatizados, se recomienda la aspiración continua. La precisión se mejora aspirando los tubos por segunda vez dos minutos después de vaciar el último tubo.
8. Cuente todos los tubos, incluidos los de recuento total, en un contador gamma durante 60 segundos.

RESUMEN DEL PROTOCOLO

PASOS	RECuentos Totales (µL)	CALIBRADORES y CONTROLES (µL)	MUESTRAS (µL)
Muestras de calibradores/controles	-	200	-
Trazador	50	50	200 50
Incubación	18±1 horas a 2-8 °C		
Separación	-	Aspirar	
Solución de lavado	-	2 mL	
Separación	-	Aspirar	
Solución de lavado	-	2 mL	
Separación	-	Aspirar	
Recuento	Medir los tubos durante 60 segundos		

PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD

A fin de para garantizar la exactitud y precisión del ensayo, las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico exigen que las muestras de control se midan con regularidad. Se recomienda medir los controles con cada lote de mediciones. Estas muestras se deben procesar de la manera indicada en el procedimiento de la prueba. Se recomienda analizar los resultados utilizando métodos estadísticos adecuados. Si los resultados obtenidos para los controles no se encuentran dentro del intervalo especificado en la etiqueta del vial, los resultados no se podrán utilizar, salvo cuando se haya dado una explicación satisfactoria de la discrepancia.

Si así se desea, cada laboratorio puede hacer sus propios grupos de muestras de control, que deberán conservarse congeladas en alícuotas. No congele-descongele más de una vez.

Los criterios de aceptación de la diferencia entre los resultados duplicados de las muestras se deben basar en las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico.

CÁLCULO DE LOS RESULTADOS

1. Calcule la tasa de recuento media de cada muestra (B) y relaciónela con la tasa de recuento media del recuento total (T). Los resultados se deben expresar como B/T (%).

2. Trace el valor porcentual medio de cada calibrador (ordenada) frente a la concentración correspondiente (abscisa) y dibuje una curva de calibración a través de los puntos del calibrador. Rechace los valores atípicos obvios.

3. A continuación, los valores porcentuales medios B/T de las muestras y los controles se utilizan para determinar

las concentraciones correspondientes. La reducción de datos con programas informáticos simplificará estos cálculos. Si se va a utilizar el procesamiento automático de resultados, se recomienda un ajuste de curva de función logística de 4 parámetros.

EJEMPLO DE CURVA ESTÁNDAR

Los datos siguientes son solo a efectos ilustrativos y no deben utilizarse nunca en lugar de la curva de calibración generada en tiempo real.

		cpm	B/T x 100 (%)
Recuento total		279092	100
Calibradores	0 pg/mL	164	0,06
	10 pg/mL	881	0,26
	31 pg/mL	1951	0,64
	49 pg/mL	3054	1,04
	157 pg/mL	8628	3,03
	686 pg/mL	39787	14,2

9. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

	Descripción
	No fume, beba, coma ni use cosméticos en la zona de trabajo.
	Este kit contiene 125I (semivida: 60 días), que emiten radiaciones ionizantes X (28 keV) y γ (35,5 keV). Este producto radiactivo se puede transferir a y ser utilizado únicamente por personas autorizadas; la adquisición, almacenamiento, uso e intercambio de productos radiactivos están sujetos a la legislación del país del usuario final. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse el producto a seres humanos ni animales. Toda manipulación de productos radiactivos debe llevarse a cabo en una zona designada para tal fin, alejada de zonas de paso. En el laboratorio se debe llevar un libro de registro de recepción y almacenamiento de materiales radiactivos. Los equipos y el material de vidrio de laboratorio, que podrían estar contaminados con sustancias radiactivas, deberían separarse para prevenir la contaminación cruzada de radioisótopos diferentes. Los vertidos radiactivos se deben limpiar inmediatamente de conformidad con los procedimientos de seguridad radiológica. Los residuos radiactivos deben desecharse siguiendo la normativa y las recomendaciones locales de las autoridades con jurisdicción del laboratorio. El cumplimiento de las normas básicas sobre seguridad radiológica proporciona la protección adecuada.
	Los componentes de la sangre humana incluidos en este kit se han analizado mediante métodos europeos aprobados y/o métodos aprobados por la FDA, siendo negativos para HBsAg, anti-VHC y anti-VIH-1 y 2. Ningún método conocido puede ofrecer una garantía total de que los hemoderivados humanos no transmitan hepatitis, SIDA u otras infecciones. Por tanto, la manipulación de reactivos y las muestras de suero o plasma debe realizarse de conformidad con los procedimientos de seguridad locales.
	Todos los productos y derivados de animales se han obtenido de animales sanos. Los componentes bovinos proceden de países en los que no se ha notificado encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Sin embargo, los componentes que contengan sustancias animales se deberían tratar como potencialmente infecciosos.

	Este producto contiene concentraciones de azida por debajo del nivel peligroso que, con el contacto repetido con el plomo y el cobre que se encuentran comúnmente en los desagües de fontanería, pueden causar una acumulación de compuestos sensibles a los golpes. La azida sódica forma compuestos explosivos con los metales pesados.
	Consulte las instrucciones de uso (IFU).
	No utilizar después de la fecha de caducidad especificada en la etiqueta (formato AAAA-MM-DD).
	Observe las precauciones de seguridad y las técnicas de laboratorio generalmente reconocidas cuando manipule reactivos y muestras de pacientes.
	Para obtener más información, consulte la ficha de datos de seguridad (FDS) .
	La concentración del analito en una muestra de paciente concreta, determinada con ensayos de diferentes fabricantes , puede variar debido a las diferencias en los métodos de ensayo, la calibración y la especificidad del reactivo . Los valores medidos con ensayos de diferentes fabricantes no se pueden utilizar indistintamente .
	No se deben mezclar reactivos de diferentes lotes del kit .

10. LIMITACIONES

- Este producto **no** está destinado a utilizarse como **prueba de diagnóstico independiente**. Los resultados de esta prueba solo se deben interpretar junto con otras medidas diagnósticas, los síntomas y la evaluación clínica.
- Los **anticuerpos heterófilos** de la sangre humana pueden reaccionar con las inmunoglobulinas reactivas, interfiriendo con los inmunoensayos *in vitro*. Los pacientes **expuestos habitualmente a animales o productos de suero animal** pueden ser propensos a esta interferencia y se **podrían observar valores anómalos en caso de presencia de anticuerpos heterófilos**. Evalúe cuidadosamente los resultados de los pacientes sospechosos de tener estos anticuerpos. Si los resultados no son coherentes con otras observaciones clínicas, se deberá solicitar información adicional antes del diagnóstico.
- Las muestras de pacientes que han recibido preparados de **anticuerpos monoclonales de ratón para diagnóstico o terapia** pueden contener **anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA)**. Dichas muestras pueden mostrar valores **falsamente elevados o deprimidos** cuando se analizan con kits de ensayo que utilizan anticuerpos monoclonales de ratón.
- Si se conservan en las condiciones de almacenamiento indicadas, el **marcador**, los **calibradores**, los **controles** y el **diluyente de la muestra** son estables hasta la fecha de caducidad y **solo se pueden reutilizar una vez**. Cada **tubo** puede **utilizarse solo una vez**. La **solución de lavado de trabajo** recién preparada deberá **utilizarse en el mismo día**. Prepare una **curva de calibración para cada análisis**, no utilice datos de análisis anteriores. Las **alteraciones en el aspecto físico** de los reactivos del kit pueden indicar inestabilidad o deterioro que podrían afectar a las prestaciones. En este caso, los reactivos del kit **ya no se deben reutilizar**.
- Se recomienda precaución al realizar la determinación de calcitonina en pacientes con hiperbilirrubinemia.

11. EFICACIA DIAGNÓSTICA ANALÍTICA

obtenidos en laboratorios individuales pueden variar con respecto a los datos presentados.

PRECISIÓN DE LA MEDICIÓN

VERACIDAD DE LA MEDICIÓN

El % de recuperación en comparación con el material de referencia certificado está comprendido entre el 80 y el 120 % para todas las muestras analizadas.

Material de referencia certificado	Norma internacional de la OMS NIBSC 89/620
Intervalo de concentración probado	12,5 - 1.000 pg/mL
Número de muestras	21 (3 muestras con 7 niveles cada una)
Recuperación media (%)	96,6 %

PRECISIÓN DE LA MEDICIÓN

Tres muestras de suero humano han sido medidas por 3 operadores en 5 días, con 2 análisis al día, en 3 réplicas utilizando 2 lotes de reactivos, según las directrices del documento EP05-A3 del CLSI.

Los resultados de este estudio para las muestras seleccionadas se resumen en la siguiente Tabla:

Muestra	Lote A				Lote B			
	Media (pg/mL)	Repetibilidad (% CV)	Intralaboratorio (% CV)	Reproducibilidad (% CV)	Media (pg/mL)	Repetibilidad (% CV)	Intralaboratorio (% CV)	Reproducibilidad (% CV)
1	11,16	16,8	19,6	22,2	10,10	9,6	13,6	13,6
2	76,41	5,7	8,2	8,4	72,68	7,9	9,4	9,4
3	410,50	5,8	7,2	7,2	402,62	4,3	8,9	8,9

SENSIBILIDAD ANALÍTICA

LÍMITE DE BLANCO (LoB)

El Límite de blanco (LoB) para el kit CT-U.S.-IRMA es de 1,70 pg/mL, determinado de acuerdo con las directrices del documento EP17-A2 del CLSI. Cuatro muestras en blanco (Cal0) han sido medidas por 1 operario en 5 réplicas por serie en 2 lotes de kits durante 3 días.

LoB	1,70 pg/mL
-----	------------

LÍMITE DE DETECCIÓN (LoD)

El límite de detección (LoD) para el kit CT-U.S.-IRMA es de 3,70 pg/mL, determinado de acuerdo con las directrices del documento EP17-A2 del CLSI y con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5 % y de falsos negativos (β) inferiores al 5 %; basado en 240 determinaciones, con 120 muestras en blanco y 120 réplicas de bajo nivel (es decir, 4 muestras en blanco en 5 réplicas por serie y 5 muestras de suero humano con bajo nivel de calcitonina en 4 réplicas por serie, medidas por 1 operador en 2 lotes del kit durante 3 días); y un LoB de 1,70 pg/mL.

LoD	3,70 pg/mL
-----	------------

LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN (LoQ)

El Límite de cuantificación (LoQ) para el kit CT-U.S.-IRMA es de 7,86 pg/mL, determinado de acuerdo con las directrices del documento EP17 del CLSI, basado en **120 determinaciones** (es decir, **5 muestras de suero humano** con bajo nivel de calcitonina, medidas por **1 operador** en **4 réplicas** por serie en **2 lotes del kit** durante **3 días**); el LoQ se determinó como la concentración más baja de calcitonina que se puede medir de manera reproducible con un **objetivo de CV de precisión intermedia del 20 %**.

LoQ	7,86 pg/mL
-----	------------

ESPECIFICIDAD ANALÍTICA

SUSTANCIAS INTERFERENTES

Las sustancias potencialmente interferentes se determinaron según las directrices de los documentos EP07 y EP37 del CLSI. A **2 muestras diferentes de suero humano** con una concentración de calcitonina de entre 17 y 419 pg/mL se les añadieron sustancias analizadas por su potencial para interferir en el rendimiento del ensayo (véase la **Tabla**). Se comprobó que **no interferían (diferencia de concentración permitida entre las muestras con y sin el interferente < 15 %)** en las concentraciones esperadas en la población de pacientes prevista e indicadas en la siguiente **Tabla**:

Sustancia interferente	Concentraciones probadas
Bilirrubina, conjugada	0,4 - 2,0 mg/dL
Cloruro de calcio	9 - 12 mg/dL
Glucosa	40 - 220 mg/dL
Factor reumatoideo	20 - 200 UI/mL
Colesterol total	150 - 220 mg/dL
Triglicéridos	100 - 250 mg/dL
Hemoglobina	250 - 500 mg/dL
Ácido acetilsalicílico	20 - 40 mg/dL
Paracetamol	10 - 30 µg/mL
Prednisolona	3 - 30 µg/mL
Carbimazol	3 - 300 µg/mL
Dacarbazina	0,8 - 8 µg/mL
Doxorrubicina	640 - 1.920 ng/mL
Propiltiouracilo	5 - 10 µg/mL
Vandetanib	500 - 1.000 ng/mL

Para la bilirrubina no conjugada, se observó una interferencia a 15 mg/dL solo en el caso de la muestra 1 (alrededor de 50 pg/mL). Sin embargo, los valores de referencia típicos para la bilirrubina no conjugada en humanos es de 0,2 - 0,8 mg/dL y no se observaron interferencias a 2 mg/dL. En consecuencia, recomendamos **precaución** al realizar la determinación de calcitonina **en pacientes que padezcan hiperbilirrubinemia**.

SUSTANCIAS CON REACTIVIDAD CRUZADA

Las sustancias que tienen una posible reactividad cruzada (es decir, interferentes estructuralmente similares al antígeno de interés) se probaron de acuerdo con las directrices del

documento EP07 del CLSI. Las sustancias analizadas por su potencial para interferir en el rendimiento del ensayo (véase la **Tabla**) se añadieron a **2 muestras diferentes de suero humano** con una concentración de calcitonina de entre 46 y 346 pg/mL. Se comprobó que **no presentaban reacción cruzada (diferencia de concentración admisible entre las muestras con y sin la sustancia con reactividad cruzada en relación con la concentración de la sustancia con reactividad cruzada < 15 %) en las concentraciones indicadas** en la siguiente **Tabla**:

Sustancia interferente	Concentraciones probadas
Calcitonina de salmón	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
α-CGRP	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
Calcitonina-carboxipéptido I (CCP-I)	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
Aminoprocacitonina	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
Procalcitonina	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL

TRAZABILIDAD METROLÓGICA DE LOS VALORES DEL CALIBRADOR Y DEL MATERIAL DE CONTROL

El kit CT-U.S.-IRMA está calibrado frente a la Calcitonina (humana) Norma Internacional de la OMS NIBSC 89/620. Esta calibración se verifica periódicamente mediante análisis de regresión y comparación con los resultados teóricamente esperados utilizando 1 lote de reactivo.

Los resultados de la medición de calcitonina se expresan en pg/mL.

La incertidumbre de los valores asignados para los calibradores del kit CT-U.S.-IRMA es de %ru(y) = 18,36 %.

INTERVALO DE MEDICIÓN DEL ENSAYO

LINEALIDAD

Se probó la linealidad del kit de **8 a 700 pg/mL** y se ha demostrado que **es lineal** con una **no linealidad máxima permitida del 10 %**, según las directrices del documento EP06 del CLSI.

EFFECTO GANCHO DE LAS CONCENTRACIONES ELEVADAS

De acuerdo con las directrices del documento EP34 del CLSI, no se puede observar ningún efecto gancho de concentraciones elevadas **hasta 1.000.000 pg/mL**, lo cual supera la concentración más alta posible encontrada en la práctica clínica.

DEFINICIÓN DE VALOR DE CORTE DEL ENSAYO

Según la búsqueda bibliográfica, el valor de corte del ensayo se determinó en 13,69 pg/mL (Meghelli *et al.*, 2018).

12. EFICACIA DIAGNÓSTICA CLÍNICA

INTERVALO DE REFERENCIA

Se estableció un intervalo de referencia basado en **muestras de suero humano de 192 individuos presuntamente sanos**.

Las características del intervalo de referencia figuran en la siguiente **Tabla**:

Identificación	N	Media (pg/mL)	Mediana (pg/mL)	DE (pg/mL)	Límite de referencia superior del 95 % (pg/mL)	IC 90 % (pg/mL)
Individuos presuntamente sanos	192	4,58	3,90	2,70	10,93	8,90 – 12,26

En esta sección se ofrecen datos representativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en los diferentes laboratorios pueden variar.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los valores de los analitos se deben evaluar en combinación con los síntomas clínicos y/u otros parámetros de laboratorio. Los valores superiores al límite de referencia superior del 95 %, tal y como se indica en la tabla anterior, se deben considerar patológicos con respecto al uso previsto y teniendo en cuenta las limitaciones.

Nota: Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio intervalo de referencia basándose en colectivos de pacientes representativos y/o que verifique la validez de los datos proporcionados por el fabricante del kit comercial.

ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICAS

Varios estudios respaldan el uso de las pruebas de CT con el kit CT-U.S.-IRMA para ayudar al diagnóstico del CMT. De hecho, el estudio de Meghelli *et al.* (Meghelli *et al.*, 2018) declara un rendimiento clínico de alta calidad, en particular una especificidad (98 %) y una sensibilidad (83 %) elevadas. La ventaja de utilizar mediciones con CT (y en particular con el kit CT-U.S.-IRMA) sobre otras técnicas de diagnóstico para el CMT fue confirmada por Hahm *et al.* (Hahm *et al.*, 2001). Calcularon valores de corte coherentes con la bibliografía para otros dispositivos de medición de CT (Hahm *et al.*, 2001). Por último, Vardarli *et al.* (Vardarli *et al.*, 2021) muestran indicadores de rendimiento clínico elevados, como la sensibilidad (0,99), la especificidad (0,99), el cociente de probabilidad positivo (72,4) y el cociente de probabilidad negativo (0,01).

El segundo beneficio clínico que pretende el kit CT-U.S.-IRMA, es decir, el seguimiento postoperatorio del CMT, también está demostrado en la bibliografía. En particular, Barbet *et al.* (Barbet *et al.*, 2005) demuestran que el kit CT-U.S.-IRMA es capaz de producir tiempos de duplicación del valor de corte en línea con los presentados en la bibliografía para otros dispositivos, demostrando así la relevancia clínica tanto del tiempo de duplicación del CT como del kit CT-U.S.-IRMA. Lo mismo ocurre con el trabajo de Cho *et al.* (Cho *et al.*, 2016) y Jung *et al.* (Jung *et al.*, 2016) sobre los umbrales postoperatorios de recidiva estructural y remisión bioquímica.

13. AVISO IMPORTANTE

Cualquier incidente grave que se haya producido en relación con el producto deberá comunicarse a DIAsource ImmunoAssays S.A. y a la Autoridad Competente del país en el que esté establecido el usuario y/o el paciente.

El Resumen de seguridad y rendimiento está disponible previa solicitud.

14. BIBLIOGRAFÍA

- Barbet, J., Campion, L., Kraeber-Bodéré, F., Chatal, J.-F., & GTE Study Group. (2005). Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(11), 6077–6084. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0044>
- Cho, Y. Y., Jang, H. W., Jang, J. Y., Kim, T. H., Choe, J.-H., Kim, J.-H., Kim, J. S., Kim, S. W., & Chung, J. H. (2016). Clinical outcomes of patients with hypercalcitoninemia after initial treatment for medullary thyroid cancer and postoperative serum calcitonin cutoffs for predicting structural recurrence. *Head & Neck*, 38(10), 1501–1508. <https://doi.org/10.1002/hed.24469>
- Costante, G., & Meringolo, D. (2020). Calcitonin as a biomarker of C cell disease: Recent achievements and current challenges. *Endocrine*, 67(2), 273–280. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02183-6>
- Fugazzola, L. (2023). Medullary thyroid cancer—An update. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(1), 101655. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101655>
- Garo, M. L., Campenni, A., Petranovic-Ovcaricek, P., D'Aurizio, F., & Giovanella, L. (2022). Evolution of thyroid cancer biomarkers: From laboratory test to patients' clinical management. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(5), 935–945. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1087>
- Guder, W. G., da Fonseca-Wolheim F., Heil W., Schmitt Y., Töpfer G., Wisser H., & Zawta B. (2001). Quality of diagnostic samples - Recommendations of the working group on preanalytical quality of the German society for clinical chemistry and laboratory medicine. Darmstadt: GIT.
- Hahm, J. R., Lee, M. S., Min, Y. K., Lee, M. K., Kim, K. W., Nam, S. J., Yang, J. H., & Chung, J. H. (2001). Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 11(1), 73–80. <https://doi.org/10.1089/10507250150500694>
- Jung, K. Y., Kim, S.-M., Yoo, W. S., Kim, B.-W., Lee, Y. S., Kim, K. W., Lee, K. E., Jeong, J. J., Nam, K.-H., Lee, S. H., Hah, J. H., Chung, W. Y., Yi, K. H., Park, D. J., Youn, Y.-K., Sung, M.-W., Cho, B. Y., Park, C. S., Park, Y. J., & Chang, H.-S. (2016). Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: A large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clinical Endocrinology*, 84(4), 587–597. <https://doi.org/10.1111/cen.12852>
- Kiriakopoulos, A., Giannakis, P., & Menenakos, E. (2022). Calcitonin: Current concepts and differential diagnosis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 13, 20420188221099344. <https://doi.org/10.1177/20420188221099344>
- Leimbach, R. D., Hoang, T. D., & Shakir, M. K. M. (2021). Diagnostic Challenges of Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology*, 99(7), 422–432. <https://doi.org/10.1159/000515373>
- Li, S.-Y., Ding, Y.-Q., Si, Y.-L., Ye, M.-J., Xu, C.-M., & Qi, X.-P. (2020). 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 543246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.543246>
- Meghelli, A. M., Khelil, N. E. H., & Berber, N. (2018). Thyrocalcitonin assay: Comparison of two immuno-radiometric kits, IRMA hCT cisbio International vs IRMA hCT beckman-coulter. *Endocrinol Metab*, 6(1), 1–4.
- Pelizzo, M. R., Mazza, E. I., Mian, C., & Merante Boschini, I. (2023). Medullary thyroid carcinoma. Expert Review of Anticancer Therapy, 23(9), 943–957. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2247566>
- Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard BA, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., & Williams, G. R. (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81(s1), 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>

- Piticchio, T., Frasca, F., & Trimboli, P. (2023). Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 24(4), 685–694. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09811-7>
- Soh, S. B., & Aw, T. C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions—Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>
- Thomas, C. M., Asa, S. L., Ezzat, S., Sawka, A. M., & Goldstein, D. (2019). Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 26(5), 338–344. <https://doi.org/10.3747/co.26.5539>
- van Treijen, M. J. C., de Vries, L. H., Hertog, D., Vriens, M. R., Verrijn Stuart, A. A., van Nesselrooij, B.
- P. M., & Valk, G. D. (2000). Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrière, ... D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481898/>
- Vardarli, I., Weber, M., Weidemann, F., Führer, D., Herrmann, K., & Görges, R. (2021). Diagnostic accuracy of routine calcitonin measurement for the detection of medullary thyroid carcinoma in the management of patients with nodular thyroid disease: A meta-analysis. *Endocrine Connections*, 10(3), 358–370. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0030>
- Verbeek, H. H., de Groot, J. W. B., Sluiter, W. J., Muller Kobold, A. C., van den Heuvel, E. R., Plukker, J. T., & Links, T. P. (2020). Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD010159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010159.pub2>
- Zarkesh, M., Arab, N., Tavangar, S. M., Nozhat, Z., Fanaei, S. M., & Hedayati, M. (2022). Utilizing the circulating tumor markers in diagnosis and management of medullary thyroid cancer. *Pathology, Research and Practice*, 229, 153694. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153694>

15. SÍMBOLOS

Los símbolos utilizados en las Instrucciones de uso y el etiquetado del producto del kit DiaSource CT-U.S.-IRMA se resumen en la siguiente Tabla, excepto los símbolos de los componentes del kit que están presentes en la sección «4. MATERIAL SUMINISTRADO»:

Símbolo	Título	Descripción
	Fabricante	Indica el fabricante del producto sanitario. Este símbolo va acompañado del nombre y la dirección del fabricante junto al símbolo.
	Fecha de fabricación	Indica la fecha en la cual el dispositivo médico fue fabricado. La fecha se expresa en el formato AAAA-MM-DD.
	Fecha de caducidad	Indica la fecha a partir de la cual el producto sanitario ya no se debe seguir utilizando. La fecha se expresa en el formato AAAA-MM-DD.
	Número de lote	Indica el número de lote del fabricante.
	Número de catálogo	Indica el número de catálogo del fabricante.
	Límite de temperatura	Indica las temperaturas mínima y máxima a las que el producto sanitario se puede exponer con seguridad, por ejemplo, de 2 °C a 8 °C.
	Riesgos biológicos	Indica que existen riesgos biológicos potenciales asociados al producto sanitario.

	No reutilizar	Indica un componente o kit destinado a un solo uso.
	Consulte las instrucciones de uso	Indica que es necesario consultar las Instrucciones de uso.
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>	Indica un producto sanitario destinado a ser utilizado como producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> .
	Contiene suficiente para	Indica el número total de pruebas que se pueden realizar con el producto sanitario, por ejemplo, 96.
	No para autoevaluación	Indica que el producto no puede ser utilizado por el propio paciente, sino que se debe utilizar en un laboratorio.
	Traducción	Indica que la información original del producto sanitario se ha traducido además o en lugar de la información original.
	Marcado CE	Marcado CE de conformidad según el Reglamento (UE) 2017/746 sobre productos sanitarios para diagnóstico <i>in vitro</i> , con número de registro de Organismo Notificado.
	Identificación de dispositivo único	Indica un soporte que contiene información sobre una identificación única del dispositivo.
	Productos derivados de la sangre o plasma humanos	Indica un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> que contiene o incorpora productos derivados de sangre o plasma humanos.
	Productos biológicos de origen animal	Indica un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> que contiene células o tejidos biológicos, o elementos derivados de origen animal.
	Producto liofilizado	Indica que el producto está liofilizado.
	Reconstitución	Indica que el producto se debe reconstituir en el volumen indicado en la casilla de la derecha.
	Radiactivo	Indica la presencia de una sustancia radiactiva.
	Irritante, sensibilizante, nocivo	Se trata de sustancias que, absorbidas a través de la piel, pueden dar lugar a una reacción de hipersensibilización (hipersensibilidad) tal, que una exposición posterior a la sustancia o al preparado provoque efectos adversos característicos.