

## VIDAS® Prolactin (PRL)

**IVD**

VIDAS® Prolactin es una determinación cuantitativa automatizada en los instrumentos de la familia VIDAS, que permite la determinación inmunoenzimática de la prolactina humana en suero o plasma humano (heparinato de litio) por técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

### INTRODUCCION Y OBJETIVO DE LA PRUEBA

La prolactina es una hormona polipeptídica de masa molecular 23 000 daltons aproximadamente y está compuesta de 198 aminoácidos. Sintetizada por el lóbulo anterior de la hipófisis, la prolactina es secretada de manera pulsátil (cada 20 minutos) y sigue un ritmo circadiano, los niveles más elevados se desarrollan durante el sueño. Se puede presentar bajo diferentes formas: forma monómera o prolactina "little", dímeros o prolactina "big" y "big-big" prolactina (1, 2).

Varios factores controlan la secreción de prolactina. Fisiológicamente, la secreción de prolactina está controlada por el hipotálamo. La Dopamina y el GABA son los principales inhibidores. La TRH (thyrotropin releasing hormone) y la VIP (péptido intestinal vasoactivo) estimulan la secreción de prolactina (3). Los factores exógenos como el ejercicio físico, el stress, la dieta, la hipoglucemia, pueden ser responsable de un incremento en los niveles de prolactina (4).

El papel fisiológico mayor de la prolactina en la mujer es la iniciación y el mantenimiento de la lactancia. Está también implicado en la maduración folicular y el desarrollo de los ovocitos. En el hombre, afecta a las funciones gonadales.

La hiperprolactinemia se ha reconocido como una causa de infertilidad en el hombre y en la mujer (3). Las tres formas de hiperprolactinemia son hiperprolactinemia iatrogénicas asociadas al uso de ciertos medicamentos (antidepresivos, tranquilizantes...), la hiperprolactinemia primaria asociada a tumores hipofisarios (5) y la hiperprolactinemia secundaria (hipotiroidismo, insuficiencia renal...) (6).

La determinación VIDAS Prolactin es una ayuda al diagnóstico de hiperprolactinemias.

Este equipo reconoce preferentemente la prolactina monomera ("little prolactine").

### PRINCIPIO

El principio de determinación asocia el método inmunoenzimático sandwich con una detección final por fluorescencia (ELFA).

El cono (SPR®) de un solo uso sirve a la vez de fase sólida y de sistema de pipeteo. El resto de los reactivos de la reacción inmunológica están listos al empleo y distribuidos en el cartucho. Todas las etapas de la determinación se realizan automáticamente por el sistema. Están constituidas por una sucesión de ciclos de aspiración/expulsión del medio reaccional.

La muestra es tomada y después transferida al pocillo con los anticuerpos anti-prolactina marcados con fosfatasa alcalina (conjugado). La mezcla muestra/conjugado es aspirada y expulsada varias veces por el cono con el fin de aumentar la velocidad de reacción. Esta operación permite al antígeno ligarse por una parte a las inmunoglobulinas fijadas sobre el cono y por otra parte al conjugado formando así un "sandwich". Las etapas de lavado eliminan los componentes no fijados.

Durante la etapa final de revelado, el sustrato (4-Metil-umbelíferil fosfato) es aspirado después expulsado del cono; el enzima del conjugado cataliza la reacción de hidrólisis de este sustrato en un producto (4-Metil-umbelíferona) cuya fluorescencia emitida es medida a 450 nm. El valor de la señal de fluorescencia es proporcional a la concentración de prolactina presente en la muestra.

Al finalizar la prueba, los resultados se calculan automáticamente por el sistema respecto a una curva de calibración memorizada, después se imprimen.

**COMPOSICION Y RECONSTITUCION DE LOS REACTIVOS DEL EQUIPO (60 DETERMINACIONES):**

60 cartuchos PRL	STR	Listos al empleo.
60 conos PRL 2 x 30	SPR	Listos al empleo. Conos sensibilizados con inmunoglobulinas monoclonales de ratón anti-prolactina.
Control PRL 1 x 3 ml (lío-filizado)	C1	Reconstituir con 3 ml de agua destilada. Esperar 5 a 10 minutos, mezclar. <b>Después de reconstituir, es estable 24 horas a 2-8°C o hasta la fecha de caducidad del equipo a -25 ± 6°C.</b> 5 ciclos de congelación / descongelación posibles. Suero humano* + prolactina humana + estabilizantes químicos. Los datos MLE indican el intervalo de confianza en ng/ml ("Control C1 Dose Value Range").
Calibrador PRL 3 x 2 ml (lío-filizado)	S1	Reconstituir con 2 ml de agua destilada. Esperar 5 a 10 minutos,mezclar. <b>Después de reconstituir, es estable 24 horas a 2-8°C o hasta la fecha de caducidad del equipo a -25 ± 6°C.</b> 5 ciclos de congelación / descongelación posibles . Suero humano* + prolactina humana + estabilizantes químicos. Los datos MLE indican la concentración en ng/ml ("Calibrator (S1) Dose Value") y el intervalo de confianza en "Relative Fluorescence Value" (Calibrator (S1) RFV Range)".
Diluyente 1 x 3 ml (líquido)	R1	Listo al empleo. Suero humano* + azida sódica 1 g/l.

Especificaciones de los datos de fabricación necesarias para la calibración de la prueba:

- Datos MLE (Master Lot Entry) suministrados en el equipo,
- Código de barras MLE impreso en la etiqueta del envase.

1 Ficha técnica suministrada en el equipo o a descargar en [www.biomerieux.com/techlib](http://www.biomerieux.com/techlib).

\* Se ha verificado la ausencia de antígeno HBs, de anticuerpos anti-VIH1, VIH2 y de anticuerpos anti-VHC. Sin embargo, ninguna prueba puede aportar una garantía absoluta, este producto debe manipularse con las precauciones de uso relativas a los productos potencialmente infecciosos.

**El cono**

El cono se sensibiliza durante su fabricación con inmunoglobulinas monoclonales de ratón anti-prolactina. Cada cono está identificado por el código "PRL". Extraer únicamente el número de conos necesarios y **luego cerrar bien la bolsa.**

**El cartucho**

Está compuesto por 10 pocillos recubiertos de una hoja de aluminio sellada y etiquetada. La impresión contiene un código de barras que indica el código de la prueba, el número de lote y la fecha de caducidad del equipo. El primer pocillo tiene una parte precortada para facilitar la introducción de la muestra. El último pocillo es una cubeta que permite la lectura por fluorimetría. Los diferentes reactivos necesarios para el análisis están contenidos en los pocillos intermedios.

**Descripción del cartucho PRL**

Pocillo	Reactivos
1	Pocillo de Muestra.
2 - 3 - 4 - 5	Pocillos vacíos.
6	Conjugado: inmunoglobulinas monoclonales de ratón anti-prolactina marcadas con fosfatasa alcalina + azida sódica 1 g/l (400 µl).
7 - 8	Tampón de lavado: fosfato sódico (0,01 mol/l, pH 7,4) + azida sódica 1 g/l (600 µl).
9	Tampón de lavado: dietanolamina* (1,1 mol/l es decir 11,5 %, pH 9,8) + azida sódica 1 g/l (600 µl).
10	Cubeta de lectura con sustrato: 4-Metil-umbeliferil fosfato (0,6 mmol/l) + dietanolamina (DEA**) (0,62 mol/l es decir 6,6 %, pH 9,2) + azida sódica 1 g/l (300 µl).

\* Palabra de advertencia : **PELIGRO**

**Indicación de peligro**

H318 : Provoca lesiones oculares graves.

H373 : Puede provocar daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.

H315 : Provoca irritación cutánea.

H302 : Nocivo en caso de ingestión.

### Consejo de prudencia

P280 : Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

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.

P309 + P311 : EN CASO DE exposición o si se encuentra mal: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.

\*\* Palabra de advertencia : **PELIGRO**



### Indicación de peligro

H318 : Provoca lesiones oculares graves.

### Consejo de prudencia

P280 : Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

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.

Para más información, consulte la ficha de seguridad.

### MATERIALES Y DESECHABLES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

- Pipeta de punta desechable de 2ml, 3ml y 200 µl.
- Guantes sin talco de un solo uso.
- Para otros materiales y desechables específicos, consultar el Manual de Utilización del instrumento.
- Instrumento de la familia VIDAS.

### PRECAUCIONES DE UTILIZACION

- **Para diagnóstico *in vitro* únicamente.**
- **Para uso profesional solamente.**
- **Este equipo contiene componentes de origen humano. Ningún método de análisis actualmente conocido puede garantizar de forma absoluta que estos productos no contienen ningún agente patógeno transmisible. Se recomienda manipularlos con las precauciones de uso relativas a los productos potencialmente infecciosos (consultar el Manual de bioseguridad en el laboratorio – OMS - Ginebra - última edición).**
- Este equipo contiene componentes de origen animal. El certificado de origen y/o el estado sanitario de los animales no pueden garantizar de forma absoluta que estos productos no contienen ningún agente patógeno transmisible, se recomienda manipularlos con las precauciones de uso relativas a los productos potencialmente infecciosos (no ingerir; no inhalar).
- No utilizar conos cuya bolsa esté perforada.
- No utilizar cartuchos visiblemente alterados (hoja de aluminio o plástico dañados)
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase.
- No mezclar los reactivos (o consumibles) procedentes de lotes diferentes
- No utilizar **guantes con talco**, el talco puede producir falsos resultados para ciertas pruebas inmuno-enzimáticas.
- Los reactivos del equipo contienen un conservante (azida sódica), susceptible de reaccionar con las tuberías de plomo o cobre y formar azidas metálicas explosivas. Se recomienda enjuagar con agua todo desecho.
- El tampón de lavado (pocillo 9 del cartucho) contiene un agente nocivo (dietanolamina 11,5 %). Referirse a las indicaciones de peligro "H" y a las medidas de precaución "P" indicadas anteriormente.

- El substrato (pocillos 10 del cartucho) con un agente irritante (dietanolamina 6,6 %). Referirse a las indicaciones de peligro "H" y a las medidas de precaución "P" indicadas anteriormente.
- Las proyecciones deben ser tratadas con un líquido detergente o una solución de lejía con al menos un 0,5 % de hipoclorito sódico. Consultar en el Manual de Utilización para eliminar los derramamientos producidos sobre o en el interior del instrumento. No autoclavar productos con lejía.
- El instrumento debe limpiarse y desinfectarse con regularidad (consultar el Manual de Utilización).

### CONDICIONES DE ALMACENAJE

- Conservar el equipo VIDAS PRL a 2-8°C.
- **No congelar los conos, cartuchos, ni el diluyente.**
- **Dejar a 2-8°C los reactivos no utilizados.**
- Cuando se abra el equipo, verificar la integridad y el correcto cierre de (de las) bolsa(s) de los conos. En caso contrario, no utilizar los conos.
- **Después de cada utilización, cerrar bien la bolsa con el deshidratante para mantener la estabilidad de los conos y guardar el equipo completo a 2-8°C.**
- Todos los componentes son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase, si se conserva en las condiciones recomendadas. Referirse a la tabla de composición del equipo para condiciones particulares de conservación.

### MUESTRAS

#### Naturaleza y toma de muestras:

Suero o plasma (heparina de litio). **No debe utilizarse plasma extraído con EDTA.**

Se recomienda a cada laboratorio validar el tipo de tubo de toma de muestra utilizado.

No se ha observado para esta determinación influencia significativa de:

- hemólisis (después de sobrecargar las muestras con hemoglobina de 0 a 300 µmol/l de monómero),
- lipemia (después de sobrecargar las muestras con lípidos de 0 a 2 g/l de equivalentes en triglicéridos),
- bilirrubinemia (después de sobrecargar las muestras con bilirrubina de 0 a 450 µmol/l).

Sin embargo se aconseja no utilizar muestras visiblemente hemolizadas, lipémicas o ictericas y efectuar si es posible una nueva extracción.

**Estabilidad de las muestras:**

Las muestras pueden conservarse 48 horas como máximo a 2-8 °C en tubos con tapón; si se requiere una conservación más larga, congelar el suero o plasma a  $-25 \pm 6$  °C. Un estudio realizado con muestras congeladas durante dos meses no ha mostrado ninguna influencia sobre la calidad de los resultados. Evitar las congelaciones y descongelaciones sucesivas.

**INSTRUCCIONES DE USO**

**Para instrucciones completas, consultar el Manual de Utilización.**

**Lectura de los datos MLE**

Antes de usar un nuevo lote de reactivos, las especificaciones (o datos de fábrica) deben introducirse en el equipo con ayuda de los datos MLE.

Si esta operación no se efectúa **antes de comenzar los tests**, el equipo no podrá imprimir resultados.

Es posible introducir los datos MLE de forma manual o de forma automática dependiendo del equipo (consulte el Manual de Usuario).

**Nota: Las especificaciones (o datos de fábrica) se introducen solo una vez por cada lote**

**Calibración**

La calibración, con la ayuda del calibrador incluido en el equipo, debe efectuarse cuando se abra un nuevo lote después de introducir las especificaciones del lote y cada 14 días. Esta operación permite ajustar la calibración a cada instrumento y a la eventual evolución del reactivo en el tiempo. Valorar un control después de cada calibración. El calibrador, identificado por S1, se analiza **en doble** (consultar el Manual de Utilización). El valor del calibrador debe estar comprendido en los límites de RFV ("Relative Fluorescence Value") fijados. Si no es este el caso: repetir la calibración.

**Realización de la prueba**

1. **Sacar únicamente los reactivos necesarios, dejarlos 30 minutos a temperatura ambiente antes de utilizar.**
2. Utilice una tira "PRL" y una "PRL" SPR para cada muestra, control o calibrador que se haya de evaluar. **Verificar que la bolsa de los conos está bien cerrada después de cada utilización..**
3. El test se identifica con el código "PRL" en el instrumento. El calibrador identificado obligatoriamente por S1 debe utilizarse **en doble**. Si debe procesarse el control, se identificará por C1.
4. Si es necesario, clarificar las muestras por centrifugación.
5. Homogeneizar bien con la ayuda de un agitador tipo vortex, el calibrador, el control y las muestras (para el suero y el plasma coger el sobrenadante).

**6. Para este test, la cantidad de calibrador, control y muestra es 200 µL.**

7. Introduzca las tiras "PRL" SPR y "PRL" en el sistema. Verificar la concordancia de los códigos (colores y letras) entre el cono y el cartucho.
8. Iniciar el análisis como se indica en el Manual de Utilización. Todas las etapas son creadas automáticamente por el sistema.
9. Vuelva a cerrar los viales y retórnalos a la temperatura adecuada tras pipetear.

10. El ensayo finalizará dentro de 40 minutos aproximadamente. Al finalizar el análisis, retirar los conos y los cartuchos del instrumento.

11. Eliminar los conos y los cartuchos utilizados en un recipiente adecuado.

**RESULTADOS E INTERPRETACION**

Una vez finalizada la prueba, los resultados se analizan automáticamente por el sistema informático. El sistema efectúa dos medidas de fluorescencia en la cubeta de lectura para cada prueba. La primera lectura tiene en cuenta el ruido de fondo debido a la cubeta de sustrato antes de ponerse en contacto el sustrato con el cono. La segunda lectura se efectúa después de la incubación del sustrato con el enzima presente en el cono. El cálculo del RFV ("Valor de Fluorescencia Relativo") es el resultado de la diferencia de las dos lecturas. Aparece sobre la hoja de resultados.

Los resultados se calculan automáticamente por el sistema respecto a una curva de calibración memorizada (modelo matemático: modelo logístico de 4 parámetros), después se imprimen; las concentraciones en prolactina se expresan en ng/ml del 3<sup>er</sup> IS 84/500.

**1 ng 3<sup>er</sup> IS 84/500 = 21 micro IU**

Los resultados pueden expresarse en ng/ml del 1<sup>er</sup> IRP 75/504.

**1 ng 1<sup>er</sup> IRP 75/504 = 32 micro IU**

seleccionando la opción "ng/ml 1 IRP" en el menú "Seleccionar unidades".

Las muestras con concentraciones en prolactina superiores a 200 ng/ml (3<sup>er</sup> IS 84/500) deben ser repetidas después de diluir en el diluyente PRL (R1).

Si el factor de dilución no se introdujo cuando se creó la Lista de Trabajo (véase Manual de Utilización), multiplique el resultado mediante el factor de dilución para obtener la concentración de la muestra.

La interpretación de los resultados de la prueba debe hacerse teniendo en cuenta el contexto clínico y eventualmente los resultados de otras pruebas.

**CONTROL DE CALIDAD**

Se incluye un control en cada equipo VIDAS® PRL.

Este control debe ser utilizado cuando se abra un nuevo equipo con el fin de verificar la ausencia de alteración de los reactivos. Cada calibración debe ser igualmente verificada con la ayuda de este control.

Para que el sistema pueda verificar el valor del control, debe identificarse por C1.

Si el valor del control se desvía de los valores esperados, los resultados no pueden ser validados.

**Advertencia**

Es responsabilidad del usuario garantizar que el control de calidad se realiza conforme a la legislación local en vigor.

**LIMITES DE LA PRUEBA**

- Puede encontrarse alguna interferencia con ciertos sueros con anticuerpos dirigidos contra componentes del reactivo, tales como anticuerpos heterófilos (7), por eso los resultados de esta prueba deben ser interpretados teniendo en cuenta el contexto clínico y eventualmente los resultados de otras pruebas.
- Una hiperprolactinemia sin signos clínicos debe ser confirmada por una segunda muestra realizada en condiciones óptimas.

- La heterogeneidad de las formas circulantes de la prolactina es responsable de ciertas discordancias analíticas, las diferentes isoformas (monoméricas, "Big" y "Bigbig") se reconocen de forma diferentes de un sistema de anticuerpos a otro (5, 2, 1).
- En caso de obtener un nivel de prolactina sospechoso, se recomienda hacer una prueba de precipitación con polietilén glicol (PEG) con el fin de estimar la cantidad de prolactina monómera biológicamente activa (ver párrafo "**Sensibilidad frente a la prolactina monómera**").

**VALORES ESPERADOS (3<sup>ER</sup> IS 84/500)**

Grupo	≤ 5 ng/ml	5-35 ng/ml	≥ 35 ng/ml
Mujeres cíclicas (N = 118)	2,6 %	93,4 %	4,0 %
Mujeres menopausicas (N = 123)	3,3 %	93,5 %	3,2 %

Grupo	≤ 3 ng/ml	3-25 ng/ml	≥ 25 ng/ml
Hombres (N = 120)	2,5 %	93,2 %	4,3 %

Estos resultados se dan a título indicativo, se recomienda a cada laboratorio establecer sus propios valores de referencia sobre una población rigurosamente seleccionada.

**PRESTACIONES TECNICAS**

Los estudios de VIDAS Prolactin expresados en ng del 3er IS 84/500 dieron los siguientes resultados:

**Rango de medida**

El rango de medida del reactivo VIDAS Prolactin es: 0,5- 200 ng /ml.

**Límite de detección analítico**

Definido como la menor concentración de prolactina significativamente diferente de la concentración cero con una probabilidad del 95 %: **0,5 ng/ml**.

**Efecto Hook**

No se observó ningún efecto Hook hasta concentraciones de PRL de 20 000 ng/ml.

**Precisión**Reproductibilidad intra-ensayo:

Se valoraron cinco muestras 30 veces en una misma serie.

Muestra	1	2	3	4	5
Concentración media (ng/ml)	8,6	21,1	69,2	109	147
CV %	4,1	3,6	3,2	3,4	3,5

Reproductibilidad inter-ensayo:

Se valoraron cinco muestras en simple sobre un mismo sistema VIDAS durante un periodo de 8 semanas.

Muestra	1	2	3	4	5
Concentración media (ng/ml)	8,8	20,9	68,6	106	148
CV %	6,6	5,7	5,7	4,7	5,4

**Especificidad**

Compuesto analizado	Reacción cruzada (%)
hLH	< 0,01
hFSH	< 0,01
hTSH	< 0,01
hCG	< 0,01
hGH	< 0,01
hPL	< 0,01

### Sensibilidad frente a la prolactina monómera

Un estudio realizado con 99 muestras plasmáticas (heparina de litio) entre ellas 45 en forma monómera dominante, 41 en forma "big-big" dominante y 13 en forma "big" dominante, valoradas antes y después de precipitación en polietilén glicol (PEG), ha permitido demostrar que la determinación VIDAS® Prolactin reconoce preferentemente la prolactina monómera ("little prolactine"). De hecho, el porcentaje de prolactina monómera recuperado en el sobrenadante después de precipitación en PEG tiene un valor medio de  $68,5 \pm 8,2$  % para las muestras en forma monómera dominante.

#### - Pretratamiento de la muestra para la prueba de precipitación en PEG

**Principio:** Las formas "big-big" de prolactina pueden precipitarse utilizando una solución de PEG. Después de centrifugar, el sobrenadante contiene la prolactina monómera que puede valorarse con la determinación VIDAS Prolactin de igual forma que la muestra original. Debe tenerse en cuenta el efecto dilución resultante del pretratamiento de la muestra. Para las muestras que presentan concentraciones de prolactina superiores a 150 ng/ml, se recomienda diluir la muestra en el diluyente PRL (R1) antes de realizar la dilución en PEG.

**Realización de la prueba:** la determinación se realiza según las instrucciones siguientes:

- Preparar una solución de PEG 25% en disolviendo PEG6000 en un tampón fosfato de tipo PBS a pH 7,4,
  - Mezclar el volumen adecuado de la muestra con la solución de PEG en una proporción 1 + 1, a temperatura ambiente,
  - Homogeneizar la mezcla,
  - Dejar en contacto 10 minutos a temperatura ambiente,
  - Homogeneizar de nuevo la mezcla,
  - Centrifugar 30 minutos a 2200g a temperatura ambiente,
  - Recuperar el sobrenadante y valorar.
- **Cálculo de los resultados:** debe tenerse en cuenta en el cálculo de los resultados el efecto de la dilución resultante del pretratamiento con PEG de la muestra y de la eventual predilución realizada en el diluyente VIDAS Prolactin (R1) en la muestra previamente precipitada en PEG (muestras con concentración de prolactina superior a 150 ng/ml). Un porcentaje de recuperación de prolactina superior al 60% está a favor de una forma monómera dominante.
- A veces, después de la precipitación en PEG, cada laboratorio deberá verificar la validez de los valores de referencia y establecer si es necesario, sus propios rangos de referencia según la población estudiada.

### Exactitud

#### Prueba de dilución

Se diluyeron tres muestras en el diluyente PRL (R1) y se valoraron en simple en 3 series. La concentración media medida respecto a la concentración esperada se expresa en porcentaje de recuperación media.

Muestras n°	Factor de dilución	Concentración esperada (ng/ml)	Concentración media medida (ng/ml)	Porcentaje medio de recuperación (%)
1	1/1	68,89	68,89	100,0
	1/2	34,44	38,53	111,9
	1/4	17,22	18,28	106,1
	1/8	8,61	8,71	101,1
	1/16	4,31	4,66	108,2
2	1/1	113,95	113,95	100,0
	1/2	56,97	62,01	108,8
	1/4	28,49	30,10	105,7
	1/8	14,24	14,29	100,3
	1/16	7,12	6,92	97,2
3	1/1	141,43	141,43	100,0
	1/2	70,71	80,75	114,2
	1/4	35,36	36,13	102,2
	1/8	17,68	17,15	97,0
	1/16	8,84	8,14	92,1

### Comparación con otro método de determinación

Se ha establecido una correlación entre el equipo VIDAS® PRL y un método inmunoenzimático X.

$$\text{VIDAS PRL} = 1,10 X + 5,81 \quad r = 0,984 \quad (n = 185)$$

### ELIMINACION DE DESECHOS

Eliminar los reactivos utilizados o no utilizados así como los materiales de un solo uso contaminados siguiendo los procedimientos relativos a los productos infecciosos o potencialmente infecciosos.

Es responsabilidad de cada laboratorio la gestión de sus desechos y efluentes según su naturaleza y peligrosidad, garantizando (o haciendo garantizar) su tratamiento y eliminación, según las reglamentaciones aplicables.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- HAN K. SUH and ANDREW G. FRANTZ. "Size heterogeneity of Human Prolactin in Plasma and Pituitary Extracts". Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, and Presbyterian Hospital, New York, New York 10032, 1974, 928-935.
- BJORO T., JOHANSEN E., FREY H.H., TURTER A., TORJESSEN P.A. "Different responses in little and bigbig prolactin to metoclopramide in subjects with hyperprolactinemia due to 150 - 170 kD (bigbig) prolactin". Acta Endocrinologica, 1993, 128, 308-312.
- DJIANE J., KELLY P.A. Prolactine. "Médecine de la reproduction masculine" édité par SCHAISON G., BOUCHARD P., MAHOUEAUX J. et LABRIE F., Flammarion Médecine-Sciences - Presses de L'Université de Montréal, 1984, 141-146.
- L'HERMITE M. Prolactin. "Hormone Assays and their Clinical Application". Edité par LORAIN J.A. et BELL E.T., 1976, 4ème Edition, Churchill Livingstone, Edinburg, 293-332.

- ALLOLIO B., HOEPFNER A., LEONHARDT U., DEUR U., WINKELMANN W. "Size heterogeneity of immunoreactive prolactin in patients with prolactinoma". Acta Endocrinologica (Copenh), 1987, 114, 475-482.
- FRANKS S. Prolactin. "Hormones in Blood" édité par GRAY C.H. et JAMES V.H.T., 1983, 4, 3ème édition, Academic Press, 109-136.
- SAPIN R., SIMON C. "False hyperprolactinemia corrected by the use of heterophilic antibody-blocking agent". Clinical Chemistry, 2001, 47, n°12, p.2184-2185.

### TABLA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Fabricante
	Límite de temperatura
	Fecha de caducidad
	Código de lote
	Consulte las instrucciones de uso
	Contenido suficiente para <n> ensayos
	Fecha de fabricación

### HISTÓRICO DE REVISIONES

#### Categoría de tipo de cambio :

N/A	No aplica (primera modificación)
Corrección	Corrección de anomalías en la documentación
Cambio técnico	Adición, revisión y/o eliminación de información relativa al producto
Administrativo	Implementación de cambios no técnicos notables para el usuario.

**Nota :** Los cambios menores de errores tipográficos, gramaticales, y de formato no aparecen incluidos en el historial de revisiones.

Fecha de publicación	Versión	Tipo de cambio	Resumen de cambios
2015/01	07325M	Administrativo	TABLA DE SÍMBOLOS HISTÓRICO DE REVISIONES
		Cambio técnico	COMPOSICIÓN Y RECONSTITUCIÓN DE LOS REACTIVOS DEL EQUIPO (60 DETERMINACIONES) PRECAUCIONES DE USO INSTRUCCIONES DE USO

BIOMERIEUX, el logo de BIOMERIEUX, SPR y VIDAS son marcas utilizadas, depositadas y/o registradas pertenecientes a bioMérieux, o a cada una de sus filiales, o a cada una de sus sociedades.

El resto de marcas y nombres de productos mencionados pertenecen a sus propietarios respectivos.