



Tirotrópina (TSH) Código de producto: 375-300

Uso: Determinación cuantitativa de Concentración de Tirotrópina en Suero humano mediante un ensayo inmuno quimiluminiscencia (CLIA).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

La medición de concentración de tirotrópina (TSH), que es una glicoproteína con peso molecular de 28.000 daltones y secretada por la glándula pituitaria anterior, se considera en términos generales como el indicador más sensible que se conoce para el diagnóstico de hipotiroidismo primario o secundario (de la pituitaria) (1,2). La estructura del TSH humano es similar a la de las gonadotropinas de la pituitaria y placenta, y consiste en una sub-unidad alfa- de 89 aminoácidos que es similar o idéntica entre estas hormonas y una sub-unidad beta de 115 aminoácidos, que confiere especificidad hormonal claramente. La producción de las dos unidades se regula por separado con una producción excesiva de la sub-unidad alfa. La molécula TSH tiene una estructura lineal consistente en un núcleo proteínico con cadenas laterales de carbohidratos; las cuales son responsables del 16% del peso molecular.

El incremento de las concentraciones TSH en suero, que es esencialmente responsable de la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas, es un indicador temprano y sensible de disminución de reserva de tiroideas y conjuntamente con las disminuciones de concentraciones de tiroxina (T4) constituye un diagnóstico de hipotiroidismo primario. El incremento esperado en las concentraciones del TSH demuestra el sistema de retroalimentación negativo bien conocido entre las glándulas pituitarias y tiroideas. Lo anterior significa que la falla primaria en la glándula tiroidea reduce la secreción de las hormonas tiroideas, que a su vez estimulan la liberación del TSH por parte de la pituitaria.

Adicionalmente, las mediciones TSH son igualmente útiles para diferenciar el hipotiroidismo secundario y terciario (hipotalámico) causado por la enfermedad primaria de la tiroidea. La liberación de TSH de la glándula pituitaria se regula mediante el factor liberador de la tirotrópina (TRH), que se secreta por el hipotálamo, y por la acción directa del T4 y la triyodotironina (T3), las hormonas de la tiroidea en la pituitaria. El incremento en los niveles de T3 y T4 reduce la respuesta de la pituitaria a los efectos estimuladores del TRH. En el hipotiroidismo secundario y terciario, las concentraciones de T4 son por lo general bajas y los niveles TSH son básicamente bajos o normales. La deficiencia de TSH de la pituitaria (hipotiroidismo secundario) o la insuficiencia de la estimulación de la pituitaria por TRH (hipotiroidismo terciario) causará este fenómeno. La prueba de estimulación TRH establece diferencias entre estas condiciones. En el hipotiroidismo secundario, la respuesta del TSH al TRH se opaca un tanto que se obtiene una respuesta normal o retardada en casos de hipotiroidismo terciario.

Por otro lado, el surgimiento de los ensayos inmuno-enzimométricos le ha proporcionado al laboratorio suficiente sensibilidad para permitir la diferenciación del hipertiroidismo con respecto de la población eutiroida extendiendo la utilidad de las mediciones TSH. Este método es un ensayo de segunda

generación que proporciona los medios para discriminar dentro del rango hipertiroides eutiroides.

De acuerdo con este método, calibrador TSH, el espécimen o control del Paciente se adiciona en primer término a un pozo recubierto con estreptavidina. Los anticuerpos monoclonales marcados con biotinas y los marcados con enzimas se agregan y luego se mezclan los reactantes (Abs). La reacción entre los distintos anticuerpos TSH y el TSH nativo forma un complejo en sándwich que se une con la estreptavidina recubierta al pozo.

Después de cumplir con el periodo requerido de incubación, el conjugado enzima- tirotrópina unido al anticuerpo se separa del conjugado enzima- tirotrópina no unido por aspiración o decantación. La actividad de la enzima presente en la superficie del pozo se cuantifica mediante reacción utilizando sustrato adecuado para producir luz.

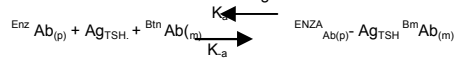
El uso de varios sueros de referencia de niveles conocidos de Tirotrópina, permite la construcción de una curva de respuesta de dosis de actividad y concentración. A partir de la comparación con la curva dosis respuesta, se puede correlacionar la actividad del espécimen desconocido con la concentración de tirotrópina.

PRINCIPIO

Ensayo inmuno enzimométrico

Los reactivos esenciales requeridos para un ensayo inmuno enzimométrico incluyen anticuerpos de alta actividad y especificidad (conjugados e inmovilizados por enzima), con reconocimiento de epítopo diferenciados, **en exceso** y presencia de antígenos nativos. De acuerdo con este procedimiento, la inmovilización tiene lugar durante el ensayo en la superficie de un pocillo de microplaca mediante la interacción de la estreptavidina recubierta sobre la pozo y el anticuerpo anti-TSH monoclonal marcado con biotina agregado por vía exógena.

Al mezclar el anticuerpo marcado con biotina monoclonal, el anticuerpo marcado con enzima y el suero que contiene el antígeno nativo, se produce una reacción entre el antígeno nativo y los anticuerpos, sin competencia ni impedimentos estéricos, para formar un complejo soluble tipo sándwich. La interacción se ilustra mediante la siguiente ecuación:



$\text{B}^{\text{tn}} \text{Ab}_{(m)}$ monoclonal Biotilado (cantidad en exceso)

Ag_{TSH} = Antígeno nativo (cantidad variable)

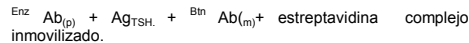
$\text{ENZA Ab}_{(p)}$ = Anticuerpo Enzimático policlonal (Cantidad en exceso)

$\text{Enz Ab}_{(p)} + \text{Ag}_{\text{TSH}} + \text{B}^{\text{tn}} \text{Ab}_{(m)}$ = Antígenos – anticuerpos en sándwich

K_a = Tasa Constante de Asociación

K_a = Tasa Constante de Disociación

Simultáneamente en complejo se depositan en el pozo a través de la reacción de alta afinidad de la estreptavidina y el anticuerpo biotilado. Esta interacción se ilustra a continuación.



Estreptavidina CW = estreptavidina inmovilizada en pozo.

Complejo inmovilizado = complejo en sándwich unido a la superficie de la pozo.

Después de lograr el equilibrio, la fracción unida al anticuerpo es separada del antígeno no unido mediante decantación o aspiración. La actividad enzimática determinada en la fracción anticuerpo unido es directamente proporcional a la concentración del antígeno nativo. Utilizar varias referencias de suero distintas de valores conocidos de antígenos, se puede generar una curva de respuesta de dosis a partir de la cual se evalúa la concentración de antígeno de una muestra desconocida.

Materiales Suministrados para microplaca de 96 wells

A. Calibradores de tirotrópina – 1.0 ml/vial- Iconos A-G
7 vials de referencia para el antígeno TSH a niveles de 0 (A), 0.5 (B), 2.5 (C), 5.0 (D), 10 (E) y 20 (F) y 40(G) $\mu\text{IU/ml}$. Almacenar a 2-8°C. Un preservante ha sido adicionado.

Nota: Los calibradores, basados en suero humano, se calibraron utilizando una preparación de referencia, la cual se ensayo contra el WHO 2do IRP 0/558.

B. Reactivo Enzimático TSH – 13 ml/vial – icono

Un (1) vial que contenía anticuerpo de cabra policlonal purificado con afinidad marcado por enzimas, IgG de ratón monoclonal marcado con biotina en amortiguador o buffer, tinsión y preservante. Almacenaje a 2-8°C.

C. Pozos de reacción luminosa- 96 pozos – icono

Una microplaca blanca de 96 pozos recubierta con estreptavidina y empacada con una bolsa de aluminio con agente secante. Almacenar a 2-8°C.

D. Solución de lavado concentrado – 20 ml- Icono

Un (1) vials que contiene un surfactante en solución salina amortiguada. Se agregó un preservante. Almacenar a 2-30°C.

E. Reactivo de señal A – 7.0 ml/vial- Icono S^A.

Un (1) que contiene luminol en buffer. Almacenar a 2-8°C.

F. Reactivo de señal B- 7.0ml/vial – Icono S^B.

Un (1) frasco que contiene peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en buffer. Almacenar a 2-8°C.

G. Instrucciones del producto

Nota 1: No usar reactivos más allá de la fecha de expiración

Nota 2: Los reactivos abiertos son estables por 60 días cuando son almacenados a 2-8°C.

Materiales requeridos que no se suministran:

1. Pipeta (s) útil para distribuir 50 μl y 100 μl volúmenes con una precisión superior a 1.5%.
2. Dispensador(s) para distribuciones repetitivas de 0.100ml y 0.350 volúmenes a una presión a 1.5%. (Opcional)
3. Lavador de microplacas o frasco que se presiona (opcional)
4. Luminómetro de microplaca
5. Dispensador graduable de volumen (200 –1000 μl)
6. Recipiente (s) para mezclar los reactivos (ver información más adelante).
7. Papel absorbente para secar los pozos de microplacas
8. Envoltura plástica o cubiertas de microplacas para los procesos de incubación
9. Aspiradora al vacío, opcional para los procedimientos de lavado
10. Cronometro
11. Recipiente de almacenamiento para guardar el buffer de lavado
12. Agua destilada o desionizada
13. Materiales para control de calidad

PRECAUCIONES

Para uso en Diagnóstico in Vitro

No usar en humanos o animales en forma interna o externa

Todos los productos que contienen suero humano han demostrado ser no reactivos del antígeno de superficie de hepatitis B, VIH 1 y 2 y HCV según pruebas exigidas por la FDA. Debido a que ninguna prueba conocida hasta ahora puede ofrecer una garantía total de ausencia de agentes infecciosos, los productos de suero humano deben manejarse como potencialmente peligrosos y en condiciones de transmitir enfermedades. Los buenos procedimientos de laboratorio para el manejo de productos sanguíneos pueden ser encontrados en el Centro de Control de Enfermedades/ Instituto Nacional de Salud, "Bioseguridad en Laboratorios Microbiológicos y Biomédicos", 2da Edición, 1988, HHS

RECOLECCIÓN Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se deben emplear las precauciones en la recolección de muestras por punción venosa para las muestras de suero o sangre. Para lograr una comparación precisa a valores normales establecidos, se debe tomar una muestra de suero en ayunas. La sangre debe ser recolecta en tubo para punción venosa de banda roja en la sección superior sin aditivos ni barrera de gel. Dejar que la sangre se coagule y centrifugar el suero de las células.

Las muestras se pueden refrigerar a 2-8°C por un tiempo máximo de 5 Días. Si no se pueden ensayar los muestras en

este tiempo, las muestras se pueden almacenar a temperatura de -20°C hasta por 30 días. Evitar la congelación y descongelación repetidas. Cuando el ensayo se hace en duplicado se requieren 0.100ml del espécimen.

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

1. Buffer para Lavado

Diluir el contenido de la solución de Lavado en 1000 ml con agua destilada o desionizada en un recipiente adecuado de almacenamiento. Almacenar el búfer diluido a temperatura ambiente de 20-27°C.

2. Solución de reactivo de señal de trabajo – almacenar a 2-8°C.

Determinar la cantidad de reactivo necesario y preparar mezclando porciones iguales del reactivo de señal A y reactivo de señal B en un recipiente limpio-. Por ejemplo, adicionar 1ml de A y 1ml de B por cada 2 tiras de 8 pozos (se produce un ligero sobrante de la solución). Eliminar la porción no utilizada, en caso de no emplearse dentro de las 36 horas a partir de mezclado. Si se piensa utilizar totalmente los reactivos, dentro del límite de tiempo antes señalado, verter el contenido del reactivo de señal B dentro del reactivo de señal A y etiquetar según corresponda.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

Antes de seguir adelante con el ensayo, los reactivos, las referencias de suero y controles deberán estar a temperatura ambiente (20-27°C).

1. Formatear los pocillos de una microplaca para cada suero de referencia, control y espécimen de paciente que deba ensayarse en duplicado. Colocar las tiras no utilizadas de micro pozos nuevamente en la bolsa de aluminio, sellar y almacenarlo a 2-8°C.
2. Pipetear 0.050 ml (50 μl) del suero de referencia apropiado, control o espécimen dentro del pocillo asignado.
3. Adicionar 0.100ml (100 μl) del reactivo enzimático TSH a cada pozo. Es muy importante administrar todos los reactivos muy de cerca de la sección inferior del pozo recubierta.
4. Agitar suavemente la microplaca durante 20-30 segundos para mezclar y cubrir.
5. Incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente.
6. Eliminar el contenido de la microplaca mediante decantación o aspiración. Si por el método de decantación, secar la placa con papel absorbente.
7. Adicionar 350 μl de buffer de lavado (ver Sección Preparación de Reactivos), decantar, secar o aspirar. Repetir cuatro veces más para obtener un total de 5 lavados. **Se puede utilizar un lavador automático o manual de placas. Seguir las instrucciones del fabricante para asegurar el uso apropiado. Si se utiliza un frasco de lavado, llenar cada pozo oprimiendo el recipiente (evitar las burbujas de aire) para distribuir el lavado. Decantar el lavado y repetir 4 veces adicionales.**
8. Adicionar 0.100 ml (100 μl) de solución de reactivo de señal de trabajo a todos los pozos (Ver Sección de Preparación del Reactivo). **Siempre adicione reactivos en el mismo orden para minimizar las diferencias del tiempo de reacción entre los pocillos.**
9. Incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos en la oscuridad.
10. Tomar lectura de los RLU (*unidades relativas de luz*) en cada pozo en luminómetro de microplacas durante 0.2 segundos / pozo por lo menos. Los resultados pueden leerse dentro de los 30 minutos siguientes a la adición de la solución de sustrato.

CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio ensayará los controles a niveles de los rangos para hipotiroides, eutiroides, e hipertiroides con el fin de monitorear el desempeño del ensayo. Estos controles serán tratados como valores desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizada. Se mantendrán gráficos de control de calidad para hacerle un seguimiento al

desempeño de los reactivos suministrados. Se deberán utilizar métodos estadísticos pertinentes para evaluar las tendencias. Los laboratorios en particular deberán establecer límites aceptables de desempeño de los ensayos. Entre los demás parámetros que deben monitorearse están los interceptos de 80, 50 y 20% de la curva de respuesta de dosis para la reproductibilidad de aplicación por aplicación. Adicionalmente la absorbancia máxima deberá ser consistente con las experiencias que se manejen. Una desviación significativa a partir del desempeño establecido puede indicar la presencia de un cambio no observable en las condiciones experimentales o en la degradación de los reactivos del kit. Los reactivos frescos serán usados para determinar la razón para las variaciones.

RESULTADOS

Una curva dosis respuesta es usada para determinar la concentración de TSH en especímenes desconocidos.

- Registrar los RLU obtenidos a partir de la impresión de la lectura de microplacas como se señala en el Ejemplo 1.
- Graficar los RLU para cada referencia de suero en duplicado vs. la concentración TSH correspondiente en $\mu\text{U/ml}$ en el papel de gráfica lineal.
- La curva de mejor adecuación a través de los puntos señalados en la gráfica.
- Para determinar la concentración de TSH de una muestra desconocida, ubicar los RLU promedio de los duplicados para cada muestra desconocida en el eje vertical del gráfico, determinar el punto de intersección en la curva y tomar la lectura de la concentración (en $\mu\text{U/ml}$) a partir del eje horizontal del gráfico (los duplicados de datos desconocidos pueden promediarse según se indica). En el siguiente ejemplo, los RLU promedios (25677) de la muestra desconocida hace intersección con la curva de calibración en la concentración TSH de (7.1 $\mu\text{U/ml}$ concentración TSH (ver figura 1).

Nota 1: El software de reducción de datos por computador diseñado para ensayos de quimioluminiscencia pueden también utilizarse para reducción de datos. Los duplicados de las muestras desconocidas se promedian de acuerdo con las instrucciones (ver figura 1).

Nota 2: Monobind puede asistir al laboratorio en la compra e implementación de equipos/software para medir e interpretar la información de quimioluminiscencia. Los datos presentados en el ejemplo 1, Figura 1, son para ilustración únicamente y no deben utilizarse en lugar de la curva de respuesta de dosis preparada con cada uno de los ensayos. Adicionalmente los RLU de los calibradores han sido normalizados a 100.000 RLU para el calibrador G (mayor producción de luz). Esta conversión minimiza las diferencias causadas por eficiencia de los diversos instrumentos que pueden ser utilizados para medir la luz.

Ejemplo 1

Muestra ID.	Muestra Nombre	Pozo	Abs (A)	Abs (B)	Media (ng/ml)	Valor
Cal A	A1	100		102	0	
	B1	105				
Cal B	C1	1290		1325	0.5	
	D1	1350				
Cal C	E1	7663		7631	2.5	
	F1	7600				
Cal D	G1	17878		17761	5.0	
	H1	17645				
Cal E	A2	36315		35231	10.0	
	B2	34147				

Cal F	C2	61811	62021	20.0
	D2	62331		
Cal G	E2	99820	100000	40.0
	F2	100180		
Ctrl 1	G2	907	905	0.34
	H2	902		
Ctrl 2	A3	21870	21669	6.00
	B3	21468		
Paciente	C3	26231	25677	7.1
	D3	25124		

PARÁMETROS DE CC

- La curva de respuesta de dosis debe ubicarse dentro de los parámetros establecidos.
- Cuatro de 6 pools de control de calidad deben ubicarse dentro de los rangos establecidos.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

A. Desempeño de la prueba.

- Es importante que se mantenga el tiempo de reacción en cada pozo en forma constante para obtener resultados reproducibles.
- El pipeteo de las muestras no deberá ser superior a diez (10) minutos para evitar escapes.
- Si se utiliza más de una (1) placa, se recomienda repetir la curva de respuesta de dosis.
- Si no se retira la solución de adherencia adecuadamente durante el proceso de lavado por decantación o aspiración se puede obtener una replica deficiente y resultados erróneos.
- Utilizar componentes provenientes del mismo lote y abstenerse de mezclar los reactivos de diferentes batches.
- Se recomienda el uso de pipetas de multicanal para la adición de reactivos.
- La muestra o muestras que se contaminen microbiológicamente deben excluirse del ensayo. Abstenerse de utilizar muestras altamente lipémicas o hemolizadas.

B. Interpretación Clínica

- Si se utilizan reducciones de datos controlados por Computador para interpretar los resultados del ensayo, es esencial que los valores de predicción para los calibradores se ubiquen dentro del 10% de las concentraciones asignadas.
- La concentración TSH en suero dependerá de una serie de factores como son: funcionamiento de la glándula hipófisis, función de la glándula tiroides, y respuesta de la pituitaria al TRH. De esta manera, la concentración total de tirotrina por sí sola no es suficiente para evaluar la condición clínica.
- Los valores TSH en suero pueden elevarse por razón de intervención farmacológica. Se conoce que la Domperidona, amiodazona yoduro, fenobarbital y fenitoína aumentan los niveles de TSH.
- Se conoce que hay disminución de los valores de tirotrina por la administración de propranolol, metilazol, dopamina y d-tiroxina (4).
- Las variaciones genéticas o degradación del TSH intacto en sub unidades pueden afectar las características de enlace de los anticuerpos y afectar el resultado final. Estas muestras exhiben normalmente distintos resultados entre los diversos sistemas de ensayo en razón a la reactividad de los anticuerpos presentes.

"NO USARLO EN TAMIZACIÓN DE NEONATOS"

RANGOS ESPERADOS DE VALORES

Se realizó un estudio de población de adultos eutiroide para determinar los valores esperados en el sistema de prueba TSH AccuLite™ CLIA. El número y rango establecido se encuentran en la tabla 1. Se utilizó un método no paramétrico (estimativo de percentil al 95%).

TABLA 1
Valores Esperados para el sistema de pruebas TSH AccuLite™ CLIA (en $\mu\text{U/ml}$)

Número	85
Rango normal bajo	0.42
Rango normal alto	5.45
70% de Intervalos de confianza al para 2.5 Percentiles	
Rango inferior	0.30 - 0.55
Rango superior	5.05-6.02

Es importante tener en cuenta que los valores esperados para la población normal depende de una serie de factores, como son: La especificidad del método, población sometida a prueba y precisión del método en manos del analista. Por estas razones cada laboratorio deberá utilizar el rango de valores esperados establecidos por el fabricante solamente hasta cuando los analistas puedan establecer un rango propio utilizando el método con una población propia del área se encuentra ubicado el laboratorio.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

A. Precisión

La precisión al interior e inter ensayo del método TSH AccuLite™ se determinaron mediante análisis de dos niveles distintos de suero de control en pool. El número, valor medio, desviación estándar y el coeficiente de variación para cada uno de estos sueros controles son presentados en la Tabla 2 y Tabla 3.

TABLA 2

Precisión dentro del Ensayo (Valores en $\mu\text{U/ml}$)

Muestra	N	X	σ	C.V.
Pool 1	24	1.69	0.07	4.1%
Pool 2	24	13.75	0.54	4.0%
Pool 3	24	39.40	1.95	4.9%

TABLA 3

Precisión Inter - Ensayo (Valores en $\mu\text{U/ml}$)

Muestra	N	X	σ	C.V.
Pool 1	10	1.78	0.11	5.9%
Pool 2	10	12.98	0.54	4.2%
Pool 3	10	38.89	1.95	5.0%

* Medido en 10 experimentos en duplicado durante un período de 10 días.

B. Exactitud

El TSH AccuLite CLIA se comparo con un ensayo de referencia ELISA. Se utilizaron muestras biológicas tomadas de poblaciones hipotiroideas, eutiroideas e hipertiroideas. Se utilizaron para este propósito (Los valores estuvieron en un rango de 0.01 $\mu\text{U/ml}$ - 41 $\mu\text{U/ml}$). El número total de estas muestras fue de 181. Se calculó la ecuación de regresión de mínimos cuadrados y el coeficiente de correlación para este método comparándose con el método de referencia. Los datos obtenidos se observan en la tabla 4.

TABLA 4

Método	Media (x)	Análisis de regresión de mínimos cuadrados	Coefficiente de correlación
Este Método	4.21	Y=0.37+0.975	0.985
Referencia	4.45		

Solamente se indican cantidades mínimas de sesgos entre este método TSH AccuLite CLIA y el método de referencia son indicados por la proximidad de los valores promedios. La ecuación de regresión mínimos cuadrados y el coeficiente de correlación indican excelente ordenamiento del método.

c. Sensibilidad

Se evaluó la sensibilidad (Límite de detección) estableciendo la variabilidad del calibrador de suero 0 $\mu\text{U/ml}$ y utilizando el dato estadístico de 2 σ (95% de certidumbre) para calcular la dosis mínima. Se determinó que era de 0.03 $\mu\text{U/ml}$.

d. Especificidad

La reactividad cruzada de este método con respecto de las sustancias seleccionadas se evaluó agregando la sustancia de

interferencia a una matriz de suero a diversas concentraciones. La Cross reactividad se calculó derivando una proporción entre la dosis de la sustancia interferente con la dosis de la tirotrina requerida para producir la misma absorbancia.

Sustancia	Reacción cruzada	Concentración
Tirotrina (hTSH)	1.0000	-
Folitropina (hFSH)	< 0.0001	1000ng/ml
Hormona Lutropina (hLH)	0.0001	1000ng/ml
Gonadotropina Coriónica		1000ng/ml

REFERENCIAS

(**** Listado de referencias)

Revisión: B Fecha: 032607
Cat. #: 375-300

(*** Cuadro

For Orders and Inquiries, please contact



Tel: 949-951-2665
Fax: 949-951-3539
Email: info@monobind.com
On the Web: www.monobind.com

Please visit our website to learn more about our other interesting products and services.



EC REP CEpartner4U, 3951 DB; 13.NL
Tel: +31 (0) 6-516.536.26

Instrumentos y aplicaciones

Los productos de inmunoensayo de Monobind están diseñados para que funcionen en ambientes manuales y automatizados. AccuBind y AccuLite son compatibles cualquier instrumentación de extremo abierto incluyendo analizadores químicos, lectores de microplacas y lavadores de microplacas. Es posible que exista o no un desarrollo de aplicación para su instrumento en particular, para estos casos, se recomienda visitar la sección de instrumentos de nuestro sitio en la web o comunicarse con techsupport@monobind.com

Monobind ofrece diversos instrumentos, incluyendo el Impulse 2, el lector de placas designado para ser utilizado simultáneamente con nuestros productos y capaz de una calibración de dos puntos. Visitar nuestro sitio en la web para obtener mayor información.