

MAGLUMI[®] PSA total (CLIA)

USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de antígeno prostático específico total (PSA total) en suero humano para ayudar a la detección del cáncer de próstata mediante el analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI (entre los que se encuentran Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8 y MAGLUMI X3).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El cáncer de próstata (CP) es una de las principales causas de los casos de cáncer en todo el mundo y, sin duda, la segunda causa principal de muertes relacionadas con cáncer en hombres. Durante las últimas dos a tres décadas, ha habido un notable aumento en la incidencia de CP en todo el mundo, con un incremento de la tasa de mortalidad en muchos países. El aumento de la incidencia de CP ha provocado el uso generalizado de selección basada en suero de hombres asintomáticos con el antígeno, que se considera específico del antígeno prostático específico (PSA)¹. El antígeno prostático específico (PSA, prostate-specific antigen), también conocido como gamma-seminoproteína o calicreína-3 (KLK3, kallikrein-3), es una enzima de glicoproteína codificada en humanos por el gen KLK3 y consta de 237 aminoácidos y una cadena de N-oligosacáridos en Asn45 con un peso molecular de, aproximadamente, 34 000 daltons²⁻³. El PSA es un miembro de la familia peptidasa relacionada con la calicreína y es secretado por las células epiteliales de la glándula prostática. El PSA se produce para la eyaculación, donde licua el semen en el coágulo seminal y permite que los espermatozoides naden libremente⁴.

Se encuentran concentraciones elevadas de PSA en suero en hombres con cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB) o enfermedades inflamatorias de otros tejidos genitourinarios adyacentes, pero no en hombres aparentemente sanos u hombres con otros cánceres que no sean de próstata⁵. Se ha demostrado que el PSA es un marcador preciso para el seguimiento del avance de la etapa clínica en pacientes no tratados y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento mediante prostatectomía radical, radioterapia y terapia antiandrogénica⁶⁻⁷. Las principales áreas en que se emplean las determinaciones de PSA son el seguimiento de la evolución y la eficacia del tratamiento en pacientes con carcinoma de próstata o que reciben tratamiento hormonal.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de PSA total es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

La muestra (o calibrador o control, si corresponde), el búfer y las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-PSA se mezclan completamente, se incuban y se realiza un ciclo de lavado. A continuación, se agrega aminobutílitiloluminol (ABEI) marcado con otro anticuerpo monoclonal anti-PSA, se mezcla bien y se incuban para formar complejos tipo sándwich. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y, luego, se realiza otro ciclo de lavado. Posteriormente, se agregan los iniciadores 1 + 2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades de luz relativas (RLU), que es proporcional a la concentración de PSA total presente en las muestras.

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130201004M)	50 pruebas (REF: 130601004M)
Microperlas magnéticas	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-PSA, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA, bovine serum albumin), NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	Con contenido de suero bovino y PSA total, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador alto	Con contenido de suero bovino y PSA total, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Búfer	Con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 ml	7,5 ml
Marca de ABEI	ABEI marcado con anticuerpo monoclonal anti-PSA, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 ml	7,5 ml
Diluyente	0,9 % de NaCl.	25,0 ml	15,0 ml
Control de calidad interno	Con contenido de suero bovino y PSA total, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml

Todos los reactivos se entregan listos para usarse.

Accesorios necesarios, pero no suministrados

Serie MAGLUMI:

Módulo de reacción	REF.: 630003
Iniciador 1 + 2	REF.: 130299004M, 130299027M
Concentrado para lavado	REF.: 130299005M
Comprobación de luz	REF.: 130299006M
Vaso de reacción	REF: 130105000101

Pida accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestros representantes autorizados.

CALIBRACIÓN

Trazabilidad: Este método se estandarizó de acuerdo con el primer reactivo de referencia de la OMS 96/670.

La prueba de calibradores específicos de ensayo permite que los valores de RLU ajusten la curva principal asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento por calibración de dos puntos y una curva principal (10 calibraciones) proporcionada a través de un CHIP de identificación por radiofrecuencia (RFID, del inglés radio frequency identification) del reactivo.

Se recomienda recalibrar en las siguientes situaciones:

- Después de cada cambio de lotes (reactivo o iniciador 1 + 2).
- Cada cuatro semanas o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivos (recomendado).
- Después de que se requiere mantenimiento de los instrumentos.
- Si los controles están fuera del rango esperado.

CONTROL DE CALIDAD

Siga los reglamentos gubernamentales o los requisitos de acreditación concernientes a la frecuencia de control de calidad.

El control de calidad interno solo es aplicable con el sistema MAGLUMI. Para obtener instrucciones de uso y el valor objetivo, consulte **Información de control de calidad de PSA total (CLIA)**. El usuario debe evaluar los resultados con sus propios estándares y conocimientos.

Para obtener información detallada acerca del ingreso de los valores de control de calidad, consulte las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI.

Para supervisar el rendimiento del sistema y las tendencias del cuadro, se necesitan materiales de control de calidad disponibles comercialmente. Trate todas las muestras de control de calidad del mismo modo que las muestras del paciente. Se logra un nivel satisfactorio de rendimiento cuando los valores de análisis obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, según lo determinado por un esquema de control de calidad interna del laboratorio adecuado. Si los resultados del control de calidad no entran dentro de los valores esperados o dentro de los valores establecidos del laboratorio, no informe los resultados. Realice las siguientes acciones:

- Verifique que los materiales no hayan caducado.
- Verifique que se haya realizado el mantenimiento necesario.
- Verifique que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Vuelva a ejecutar el ensayo con nuevas muestras de control de calidad.
- Si es necesario, comuníquese con sus distribuidores o los ejecutivos de soporte técnico locales para obtener asistencia.

PREPARACIÓN Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS

- Utilice tubos de muestreo estándar o tubos que contengan gel de separación. Extraiga la sangre asépticamente siguiendo las precauciones universales para la venopunción.
- Asegúrese de que la formación completa de coágulos en las muestras haya tenido lugar antes de la centrifugación. Algunas muestras, en particular las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o trombolítico, podrían tener un tiempo de coagulación mayor.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se complete la coagulación, la presencia de fibrina puede producir resultados erróneos. Las muestras deben estar libres de fibrina y otras partículas.
- No use muestras hemolizadas o con marcada lipemia, ni tampoco muestras que contengan partículas o exhiban contaminación microbiana evidente. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimínelas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite repetir los ciclos de congelación y descongelación. La muestra de suero puede congelarse y descongelarse solo dos veces. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes del uso (mezclador Vortex). Las muestras congeladas deben mezclarse **COMPLETAMENTE** después de la descongelación por agitación a BAJA velocidad.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben trasladarse a un vaso de muestra o un tubo secundario. Se debe tener cuidado para transferir solo la muestra clarificada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de pacientes y controles) deben analizarse en un plazo de tres horas después de colocarlas en el sistema MAGLUMI. Consulte el servicio de SNIBE para obtener más detalles sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- Las muestras extraídas del separador, los glóbulos rojos o el coágulo pueden almacenarse hasta 5 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C, y almacenarse hasta seis meses congeladas a -20 °C o menos.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirarlas de los glóbulos rojos, el coágulo o el separador. Al enviarse, las muestras deben embalsarse y etiquetarse de conformidad con regulaciones estatales, federales e internacionales que abarquen el transporte de sustancias infecciosas y muestras clínicas. Las muestras deben enviarse congeladas.
- El volumen de muestra necesario para una sola determinación de PSA total es de 20 µl.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

IVD

- Para usarse en diagnóstico *in vitro*.
- Siga el prospecto cuidadosamente. La confiabilidad de los resultados del ensayo no se puede garantizar si existe alguna desviación respecto de las instrucciones de este prospecto.

Precauciones de seguridad

- **PRECAUCIÓN:** Este producto requiere la manipulación de muestras humanas. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y que se manipulen de conformidad con lo dispuesto en 29 CFR 1910.1030 Exposición ocupacional a patógenos transmitidos por la sangre. Se debe usar el nivel de bioseguridad 2 u otras prácticas de bioseguridad adecuadas para materiales que contienen agentes infecciosos o que se sospecha que los contienen.
- Todas las muestras, los reactivos biológicos y los materiales utilizados en el ensayo deben considerarse potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos. Por lo tanto, deben eliminarse de acuerdo con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y en cumplimiento de los requisitos regulatorios imperantes.
- Este producto contiene azida de sodio. Los contenidos y recipientes deben desecharse en conformidad con todas las regulaciones locales, regionales y nacionales.
- Consulte las hojas de datos de seguridad que están disponibles a pedido.

Precauciones de manipulación

- No use kits de reactivos después de la fecha de caducidad.
- No intercambie los componentes de diferentes reactivos o lotes.
- Antes de cargar el kit de reactivos en el sistema por primera vez, el kit de reactivos se debe mezclar para volver a suspender las microperlas magnéticas que se asentaron durante el envío.
- Para obtener instrucciones sobre cómo mezclar microperlas magnéticas, consulte la sección Preparación del reactivo de este prospecto.
- Para evitar la contaminación, use guantes limpios cuando trabaje con un kit de reactivos y muestras.
- En el transcurso del tiempo, los líquidos residuales pueden secarse en la superficie septal. Estos son, generalmente, sales secas que no tienen ningún efecto sobre la eficacia del ensayo.
- Para obtener un análisis detallado de las precauciones de manipulación durante el funcionamiento del sistema, consulte la información de servicio de SNIBE.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Sellado: Almacenamiento a una temperatura de entre 2 y 8 °C hasta la fecha de caducidad.
- Apertura a entre 2 y 8 °C: La estabilidad mínima es de cuatro semanas.
- En el sistema: La estabilidad mínima es de cuatro semanas.
- Para asegurar el mejor rendimiento del kit, se recomienda colocar los kits abiertos en el refrigerador después de la finalización de los trabajos de prueba intradía. Es posible seguir utilizando el kit después del período de apertura o en el sistema si los controles se encuentran dentro de los rangos esperados.
- Se debe mantener en posición vertical para el almacenamiento, a fin de facilitar la posterior resuspensión adecuada de las microperlas magnéticas.
- Se debe mantener alejado de la luz solar.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

Preparación del reactivo

- La resuspensión de las microperlas magnéticas se realiza de forma automática cuando el kit se carga correctamente, de modo que las microperlas magnéticas se vuelvan a suspender totalmente de forma homogénea antes del uso.
- Para garantizar el correcto rendimiento de la prueba, apéguese estrictamente a las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI. Cada parámetro de prueba se identifica mediante un CHIP de RFID en el kit de reactivos. Para obtener más información, consulte las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI.

DILUCIÓN

Las muestras con concentraciones que estén por encima del rango de medición pueden diluirse.

Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Tras diluir con los analizadores, el software del analizador considera automáticamente la dilución para el cálculo de la concentración de la muestra.

La dilución automática de la muestra está disponible después de que se hayan establecido los ajustes de dilución en el software de usuario del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático MAGLUMI. Consulte las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI.

Efecto prozona de dosis alta

En el caso del ensayo de PSA total, no se observó un efecto prozona de dosis alta cuando las muestras contenían hasta 2000 ng/ml de PSA total.

LIMITACIONES

- Se requiere una técnica hábil y el cumplimiento estricto de las instrucciones para obtener resultados confiables.
- La contaminación bacteriana o la inactivación por calor de las muestras pueden afectar los resultados del examen.
- Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de la enfermedad, y debe interpretarse junto con el cuadro clínico del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.
- El diagnóstico de una enfermedad no debe basarse en el resultado de una sola prueba, sino que debe determinarse en función de los hallazgos clínicos combinados con el criterio médico.
- Cualquier decisión terapéutica también debe tomarse caso por caso.
- Las muestras de los pacientes con anticuerpos humanos antirratón (HAMA, del inglés human anti-mouse antibodies) pueden mostrar un falso aumento o una falsa disminución de valores. Aunque se incorporan agentes neutralizantes de HAMA, las concentraciones de HAMA en suero extremadamente altas, en ocasiones, pueden influir en los resultados.
- La determinación de la relación f/t PSA en suero es útil solamente para propósitos de diagnóstico y selección previo a la iniciación del tratamiento. Hasta el momento, no se dispone de resultados clínicos válidos para su determinación en el seguimiento. La intervención terapéutica puede influir poderosamente en la relación f/t PSA. Las manipulaciones en la próstata (p. ej. examen rectal digital, ERD) también pueden dar lugar a variaciones en la relación f/t PSA (PSA libre/PSA total)⁸⁻¹¹. Las relaciones f/t PSA por sí solas no proporcionan ninguna evidencia de la presencia de tumores malignos; solo se pueden interpretar en el contexto del cuadro clínico y con otros procedimientos de diagnóstico.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de PSA total de cada muestra mediante una curva de calibración que se genera con un procedimiento de curva principal de calibración de dos puntos. Los resultados se expresan en ng/ml. Para obtener más información, consulte las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI.

Interpretación de los resultados

Los rangos esperados para el ensayo de PSA total se obtuvieron mediante la realización de pruebas en 535 personas aparentemente sanas (269 hombres y 266 mujeres), y dieron los siguientes valores de referencia:

Hombres: < 4 ng/ml (percentil 95)

Mujeres: < 0,5 ng/ml (percentil 95)

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

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Precisión

La precisión del ensayo de PSA total se determinó como se describe en el documento EP5-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical & Laboratory Standards Institute). Se probaron dos controles y tres grupos de suero humano con diferentes concentraciones de analito en duplicado en dos ejecuciones independientes por día durante 20 días de pruebas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (ng/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (ng/ml)	% de CV	SD (ng/ml)	% de CV	SD (ng/ml)	% de CV
Grupo de suero 1	0,492	0,032	6,50	0,028	5,69	0,043	8,74
Grupo de suero 2	4,529	0,254	5,61	0,174	3,84	0,308	6,80
Grupo de suero 3	119,855	2,396	2,00	2,043	1,70	3,149	2,63
Control 1	2,967	0,173	5,83	0,143	4,82	0,224	7,55
Control 2	14,544	0,518	3,56	0,612	4,21	0,802	5,51

Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo de PSA total es de 0,01 ng/ml.

Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo de PSA total es de 0,02 ng/ml.

Límite de cuantificación (LoQ, Limit of Quantization)

Se define como la concentración de PSA total que puede medirse con un CV entre ensayos del 20 %. El LoQ del ensayo de PSA total es de 0,03 ng/ml.

Rango de medición

0,01-400 ng/ml (se define por el límite de blanco y el límite superior de la curva principal). Los valores que están por debajo del límite de blanco se observan como < 0,01 ng/ml. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como > 400 ng/ml.

Linealidad

El ensayo es lineal entre 0,02 ng/ml y 400 ng/ml, sobre la base de un estudio realizado con la orientación del documento EP6-A del CLSI. Se prepararon nueve niveles de muestras distribuidos uniformemente mediante el enriquecimiento de una muestra de suero que contenía 440 ng/ml de PSA total con una muestra de suero que contenía 0,02 ng/ml de PSA total. La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

Recuperación

El ensayo de PSA total tiene una recuperación media del 100 % ± 10 %. Dos niveles diferentes de PSA total se enriquecieron en tres muestras, lo que trajo como resultado los siguientes datos:

Muestra	Cantidad agregada (ng/ml)	Observado (ng/ml)	% recuperación
S1	-	0,451	/
	10,00	10,124	96,73
	200,00	211,318	105,43
S2	-	3,623	/
	10,00	13,743	101,20
	200,00	198,223	97,30
S3	-	107,887	/
	10,00	117,724	98,37
	200,00	306,154	99,13

Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 110 muestras en el rango de 0.017 y 367.666 ng/ml mediante el ensayo de PSA total (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como: $y=0,979x-0,4598$, $r^2=0,9525$.

Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtuvo a través de la adición de CA199 (100 U/ml) y CEA (100 ng/ml) a tres muestras de suero que contenían 0,5 ng/ml, 4 ng/ml y 120 ng/ml de PSA total, respectivamente. No se encontraron interferencias.

Interferencia endógena

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

• Bilirrubina	65 mg/dl
• Hemoglobina	2200 mg/dl
• Triglicérido	1500 mg/dl
• RF	1500 IU/ml
• HAMA	30 ng/ml

Interferencia de medicamentos

Los medicamentos hasta las siguientes concentraciones no interfirieron con el ensayo:

Medicamentos	Concentración
Aspirina	500 µg/ml
Cisplatino	165 µg/ml
Ciclofosfamida	700 µg/ml
Doxorrubicina	1.16 µg/ml
Metotrexato	30 µg/ml
Biotina	50 ng/mL
Paracetamol	200 µg/ml
Ciclosporina C	2,97 ng/ml
Mitomicina C	60 µg/ml
Vinblastina	12 µg/ml
Ibuprofeno	400 µg/ml
5-fluorouracilo	400 µg/ml
Digoxina	5 ng/mL

REFERENCIAS

1. K.Fukushima, T.Sato, S. Baba, K. Yamashita, 1,2-Fucosylated and -N-acetylgalactosaminylated prostate-specific antigen as an efficient marker of prostatic cancer, *Glycobiology* 20 (2010) 452–460.
2. K. Pettersson, T. Piironen, M. Seppälä, L. Liukkonen, A. Christensson, M.T. Matikainen, M. Suonpää, T. Lövgren, H. Lilja, Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex, *Clin. Chem.* 41 (1995) 1480–1488.
3. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 17:159–163; 1979.
4. Balk SP, Ko YJ, Bublej GJ. "Biology of prostate-specific antigen". *Journal of Clinical Oncology* (Jan 2003). 21 (2): 383–91.
5. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA et al. A Prostate Antigen in Sera of Prostatic Cancer Patients. *Cancer Res.* 40:2428–2432; 1980.
6. Chybowski FM, Larson Keller JJ, Bergstrahl EJ and Oestriling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* 145:313–318; 1991.
7. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients. *J Urol.* 141:1084–1087; 1989.
8. Bossens MMF et al. Kinetics of Prostate-specific Antigen after Manipulation of the Prostate. *Eur J Cancer* 1995;31A(5): 682-685.
9. Crowford ED et al. The role of Prostate-specific Antigen in the Chemoprevention of Prostate Cancer. *J Cell Biochem* 1996; 225: 149-155.
10. Kantoff PW & Talcott JA. The prostate specific antigen. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8:555-572.
11. Levesque M et al. Immunoreactive Prostate-Specific Antigen in Lung Tumors. *J Clin Lab Anal* 1995; 9:375-379.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.
No.23, Jinxu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China
Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
Tel.: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

EXPLICACIÓN DE SÍMBOLOS

	Consulte las instrucciones de uso		Fabricante
	Límite de temperatura (Almacenar a una temperatura de entre 2 y 8 °C)		Fecha de caducidad
	Contiene suficiente para		Mantener alejado de la luz solar
	Este lado hacia arriba		Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Componentes del kit
	Número de catálogo		Código de lote