

# MAGLUMI<sup>®</sup> f-PSA (CLIA)

## USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de antígeno prostático específico libre (f-PSA) 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 antígeno prostático específico (PSA, prostate-specific antigen), también conocido como gamma-seminoproteína o calicreína-3 (KLK3, kallikrein-2), 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 daltons<sup>1,2</sup>. 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 libremente<sup>3</sup>.

El PSA se encuentra de tres formas principales en la sangre. La principal forma inmunodetectable es PSA complejo con el inhibidor de la proteasa serina, alfa-1-antitripsina (PSA-ACT). El PSA libre, o no complejo, es la otra forma inmunodetectable de PSA en el suero. La mayoría del PSA libre en suero parece ser una forma inactiva que no puede formar un complejo con inhibidores de proteasa y puede ser un zimógeno de PSA o una forma dividida enzimáticamente inactiva de PSA. Una tercera forma de PSA, un complejo con alfa-2-macroglobulina (AMG), no es detectable con inmunoensayos actuales para PSA, debido a la absorción y el posterior enmascaramiento de epítomos de PSA por parte de la molécula alfa-2-macroglobulina<sup>4,5</sup>.

Una serie de estudios descubrieron que el % de PSA libre era significativamente menor en los pacientes con cáncer de próstata que en aquellos con enfermedad benigna o controles normales<sup>7-9</sup>.

## PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de f-PSA es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

La muestra (o calibrador o control, si corresponde), el búfer, el ABEI marcado con anticuerpo monoclonal anti-f-PSA y las microperlas magnéticas recubiertas con otro anticuerpo monoclonal se mezclan completamente y se incuban, para formar inmunocomplejos tipo sándwich. Después de la precipitación en un campo magnético, el sobrenadante se decanta y, luego, se realiza un 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 relativas de luz (RLU, relative light units), que es proporcional a la concentración de f-PSA presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

## COMPONENTES DEL KIT

### Material proporcionado

Componente	Contenido	100 pruebas (REF: 130201005M)	50 pruebas (REF: 130601005M)
<b>Microperlas magnéticas</b>	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-f-PSA, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA, bovine serum albumin), NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador bajo</b>	Con contenido de suero bovino y antígeno PSA libre, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador alto</b>	Con contenido de suero bovino y antígeno PSA libre, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Búfer</b>	Con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	10,5 ml	6,5 ml
<b>Marca de ABEI</b>	ABEI marcado con anticuerpo monoclonal anti-f-PSA, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	10,5 ml	6,5 ml
<b>Control de calidad interno</b>	Con contenido de suero bovino y antígeno PSA libre, NaN <sub>3</sub> (< 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 reactivo de referencia de la OMS 96/668.

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 intercambio 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 f-PSA (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 proveedor de soporte técnico local 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 de suero 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 una 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 dos veces. Las muestras se deben mezclar completamente después de descongelarse.
- 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 un análisis más detallado sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- Si la prueba se retrasará durante más de ocho horas, retire el suero del separador de suero, los glóbulos rojos o el coágulo. Las muestras extraídas del separador, las células o el coágulo pueden almacenarse hasta 5 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C, y almacenarse hasta tres meses congeladas a -20 °C o menos.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirarlas del separador de suero, los glóbulos rojos o el coágulo. 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 f-PSA es de 40 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 desecharse de acuerdo con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y en cumplimiento de los requisitos regulatorios imperantes.
- Este producto contiene azida 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 una muestra.
- 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 reactivo. Para obtener más información, consulte las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI.

## DILUCIÓN

La dilución de la muestra mediante el analizador no está disponible en este kit de reactivos.

Las muestras con concentraciones que estén por encima del rango de medición pueden diluirse manualmente. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Elija diluyentes aplicables o pida asesoramiento a SNIBE antes de la dilución manual.

### Efecto prozona de dosis alta

En el caso del ensayo de f-PSA, no se observó un efecto prozona de dosis alta cuando las muestras contenían hasta 1000 ng/ml de f-PSA.

## 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 puede dar lugar a variaciones en la relación f/t PSA. 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 de los síntomas clínicos y con otros procedimientos de diagnóstico.

## RESULTADOS

### Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de f-PSA 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

El rango esperado para el ensayo de f-PSA se obtuvo mediante la realización de pruebas en 222 hombres y 272 mujeres aparentemente sanos en China, y dio el siguiente valor

esperado:

Hombres: < 1,5 ng/ml (percentil 95)

Mujeres: < 0,1 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 f-PSA 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. El resultado se resume 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	0,962	0,058	6,03	0,030	3,12	0,066	6,86
Grupo de suero 2	8,189	0,427	5,21	0,126	1,54	0,450	5,50
Grupo de suero 3	41,927	1,797	4,29	0,904	2,16	2,012	4,80
Control 1	1,953	0,085	4,35	0,092	4,71	0,126	6,45
Control 2	10,268	0,562	5,47	0,151	1,47	0,582	5,67

### Límite de blanco (LoB)

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

### Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo de f-PSA es de 0,04 ng/ml.

### Límite de cuantificación (LoQ, Limit of Quantization)

Se define como la concentración de f-PSA que puede medirse con un CV entre ensayos del 20 %. El LoQ del ensayo de f-PSA es de 0,06 ng/ml.

### Rango de medición

0,01-60 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 > 60 ng/ml.

### Linealidad

El ensayo es lineal entre 0,04 pg/ml y 60 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 la combinación de una muestra de suero que contenía 64 ng/ml de f-PSA con una muestra de suero que contenía 0,04 ng/ml de f-PSA. La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

### Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 138 muestras clínicas en el rango de 0,021 y 49,117 ng/ml mediante el ensayo de f-PSA (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como:  $y = 0,960x - 0,0375$ ,  $r^2 = 0,9876$ .

### Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtuvo a través de la adición de PSA-ACT (100 ng/ml) y CA 19-9 (100 ng/ml) a dos muestras de suero con las concentraciones indicadas. No se encontraron interferencias.

### Recuperación

El ensayo de f-PSA tiene una recuperación media del 100 %  $\pm$  10 %. Dos niveles diferentes de f-PSA 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	10,404	99,53
	25,00	26,169	102,87
S2	-	9,030	/
	10,00	18,874	98,44
	25,00	33,613	98,33
S3	-	22,392	/
	10,00	32,628	102,36
	25,00	47,986	102,38

### Interferencia endógena

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

- Bilirrubina 65 mg/dl
- Triglicérido 1500 mg/dl
- Hemoglobina 1000 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 $\mu$ g/ml
Cisplatino	165 $\mu$ g/ml
Ciclofosfamida	700 $\mu$ g/ml
Doxorrubicina	1.16 $\mu$ g/ml
Metotrexato	30 $\mu$ g/ml
Biotina	50 ng/mL
Paracetamol	200 $\mu$ g/ml
Ciclosporina C	2,97 ng/ml
Mitomicina C	60 $\mu$ g/ml
Vinblastina	12 $\mu$ g/ml

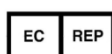
Ibuprofeno	400 µg/ml
5-fluorouracilo	400 µg/ml
Digoxina	5 ng/mL

## REFERENCIAS

1. 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.
2. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 17:159–163; 1979.
3. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. "Biology of prostate-specific antigen". *Journal of Clinical Oncology* (Jan 2003). 21 (2): 383–91.
4. Christensson A, Laurell C-B, Lilja H. Enzymatic Activity of ProstateSpecific Antigen and its Reactions with Extracellular Serine Proteinase Inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755–6.
5. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, *et al.* Molecular Forms of Prostate-Specific Antigen and the Human Kallikrein Gene Family: A New Era. *Urology* 1995;45:729–44.
6. Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, *et al.* A Complex Between Prostate-Specific Antigen and  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin is the Major Form of Prostate-Specific Antigen in Serum of Patients with Prostatic Cancer: Assay of the Complex Improves Clinical Sensitivity for Cancer. *Cancer Res* 1991;51:222–6.
7. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, *et al.* Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *JUrology* 1994;151(5):1283-1290.
8. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, *et al.* Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996;47:518-524.



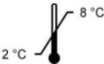




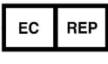






**Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.**  
 No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China  
 Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



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

## 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