

Programa de Evaluación Externa de Calidad: Diferencias en los inmunoensayos comerciales de Antígeno Prostático Específico

► Virginia Alcira Mariani¹, María Ofelia Sola¹

1. Bioquímica, Especialista en Endocrinología.

* Programa de Evaluación Externa de Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina. Calle 60 N° 537, 1900 La Plata, Argentina.

Resumen

Dada la importancia clínica de la determinación del Antígeno Prostático Específico (PSA) el Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) desarrolló cinco encuestas con la participación de aproximadamente 200 laboratorios. Se distribuyeron entre los participantes cinco lotes de suero comercial liofilizado (BIO-RAD) con diferentes concentraciones de PSA (ng/mL), y se calcularon para cada lote, la Media de consenso (Mc), y su Desviación Estándar consenso (DEC), de todos los participantes (N): Los resultados fueron Lote 1, $N_1 = 272$, $Mc_1 \pm DEC_1 = 2,6 \pm 0,7$; lote 2, $N_2 = 242$, $Mc_2 \pm DEC_2 = 4,8 \pm 1,2$; lote 3, $N_3 = 128$, $Mc_3 \pm DEC_3 = 8,1 \pm 1,9$; lote 4, $N_4 = 119$, $Mc_4 \pm DEC_4 = 18,2 \pm 4,5$; lote 5, $N_5 = 262$, $Mc_5 \pm DEC_5 = 55,7 \pm 12,6$. Los resultados permitieron evaluar y comparar nueve equipos comerciales: Coat-A-Count e IMMULITE de Diagnostic Products Corporation®; IMX y AXSYM de ABBOTT®; ELFA de Bio-Merieux®; ELECSYS-1010 y 2010 de ROCHE®; ACS-180 de BAYER® y ACCESS de BECKMAN®. Se evaluó 1) Coeficiente de Variación (CV) calculado como el cociente entre la desviación estándar y la media de cada grupo de laboratorios, que utilizan la misma marca comercial, multiplicado por 100. 2) Desvío Relativo Porcentual calculado como el grado de alejamiento del valor informado por el laboratorio respecto a la media de cada grupo comercial. Los métodos con mejor comportamiento de acuerdo a los CV obtenidos fueron AXSYM, ELFA, ELECSYS-1010, ELECSYS-2010, IMMULITE y ACCESS. Entre los participantes que utilizan métodos automáticos, un porcentaje mayor de laboratorios obtuvo DRP aceptables en las diferentes encuestas, respecto de los laboratorios que utilizan métodos manuales, por lo cual se concluye que las metodologías automatizadas presentan ventajas respecto a las manuales.

Palabras clave: Programa de Evaluación Externa de Calidad * Antígeno Prostático Específico

Summary

PROGRAM FOR EXTERNAL QUALITY EVALUATION: DIFFERENCES IN COMMERCIAL IMMUNOASSAYS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN

Due to the importance of the PSA (Prostate Specific Antigen) test the Program for External Quality Assessment (PEEC) of the FBA carried out five surveys among 200 laboratories. Five lots of lyophilized commercial

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

serum with different degrees of PSA (ng/mL) were distributed among the participants and for each lot the Consensus Media (Mc), the Consensus Standard Deviation (SDc) and participants (N) were calculated: Lots 1, $N_1 = 272$, $Mc_1 \pm SDc_1 = 2,6 \pm 0,7$; lot 2, $N_2 = 242$, $Mc_2 \pm SDc_2 = 4,8 \pm 1,2$; lot 3, $N_3 = 128$, $Mc_3 \pm SDc_3 = 8,1 \pm 1,9$; lot 4 $N_4 = 119$, $Mc_4 \pm SDc_4 = 18,2 \pm 4,5$; lot 5, $N_5 = 262$, $Mc_5 \pm SDc_5 = 55,7 \pm 12,6$. The results were useful to evaluate and compare nine commercial kits: Coat-A-Count and IMMULITE of Diagnostic Products Corporation®; IMX and AXSYM by Abbott®; ELFA by Bio-Merieux®; ELECSYS-1010 and 2010 by Roche®; ACS-180 by Bayer® and ACCESS by Beckman®. The parameters evaluated were 1) Coefficient of Variation calculated as the quotient between the standard deviation and the media of each laboratory group using the same commercial trademark multiplied by 100 2) The Percentage of Relative Deviation (PRD) calculated as the distance between the obtained results of each laboratory and the media of each commercial equipo. The methods with the best behavior as regards the obtained CV were: AXSYM, ELFA, ELECSYS-1010, ELECSYS-2010, IMMULITE y ACCESS. Most of the participants using automatic methods, obtained better PRD in the different surveys compared to the laboratories using manual techniques. According to the test, it is not possible to compare results from laboratories using different methodologies.

Key words: Program for External Quality Assessment * prostate specific antigen

Introducción

El antígeno prostático específico (PSA) es una glicoproteína monomérica (1-3) con especificidad prostática que se pone de manifiesto en el citoplasma de las células acinares y del epitelio ductal de la próstata. El PSA producido en la próstata se secreta en el fluido seminal en concentraciones elevadas.

El PSA es miembro de la familia de los genes calicreínicos humanos. Es una proteína con actividad serín proteasa, que circula en la sangre unida a proteínas inhibitoras de las proteasas (4-6). La forma madura de PSA está formada por una cadena de 237 aminoácidos que contienen entre 7 y 8% de hidratos de carbono en una cadena lateral única N-oligosacárida. El PSA tiene un peso molecular de aproximadamente 30000 daltons (7) (8).

El PSA circula en la sangre unido a proteínas inhibitoras de las proteasas: 1) PSA unido a la $\alpha 1$ -quimiotripsina (3) (PSA-ACT) (70-90%): es el PSA complejo y la mayor forma detectable en suero, 2) PSA-libre (10-30%), es el PSA no complejo. Su acción proteásica es inactiva en suero. 3) PSA unido a $\alpha 2$ -macroglobulina (PSA-AMG) (< 0,1%). No se detecta en suero. 4) PSA unido covalentemente al inhibidor de la proteína C (PSA-PCI). No se detecta en suero. 5) PSA unido a la $\alpha 1$ -antitripsina (PSA-AT). Se encuentra en trazas en circulación. 6) PSA unido al inhibidor de la tripsina (PSA-IT). Se encuentra en trazas en circulación (9).

La AMG encapsula la totalidad de epítopes del PSA (3) (5) (7), y la ACT deja expuestos cierto número de

ellos, en consecuencia las técnicas de inmunoanálisis dosifican el PSA-libre y el PSA-ACT pero no el PSA-AMG.

Los métodos que actualmente se encuentran disponibles en el comercio evalúan el PSA-t (PSA-libre + PSA-ACT), el PSAc (PSA-ACT) y el PSA-libre.

En 1994 el NCCLS (National Committee of Clinical Laboratory Standardization) acordó la necesidad de un ensayo equimolar para PSA-t y el mismo año la Segunda Conferencia Internacional en la Estandarización del PSA recomendó que la estandarización de los ensayos se debía hacer contra un estándar que contenga 90% de PSA-ACT y 10% de PSA-libre (10).

Se sabe que existen diferencias en la sensibilidad y precisión de los resultados obtenidos por las distintas metodologías para la valoración del PSA-t por eso se decidió evaluar a través del Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) el desempeño de los distintos laboratorios y los valores obtenidos por los mismos.

Por diversas causas, puede ocurrir que aparezcan desviaciones que conduzcan a un error: deterioro de los reactivos, del calibrador, del instrumento, cambio de operario (11).

Cuando el error sobrepasa el error máximo tolerable, el procedimiento de medida no está validado; cuando esto sucede deben rechazarse los resultados de pacientes obtenidos en estas circunstancias, buscar y corregir el factor causante de la distorsión y repetir entonces las medidas.

Con los programas de evaluación externa se puede: 1) Establecer el error sistemático característico de un

método, 2) Clasificar los métodos existentes en función de su nivel de calidad, 3) Escoger un método entre varios o descartar un método por su nivel de calidad, 4) Averiguar cuáles son los métodos más usados, etc. (12) (13).

El valor verdadero de una muestra no puede ser determinado experimentalmente con los valores aberrantes. En el valor de la media (M) está representada por los diferentes métodos cuyos errores sistemáticos característicos se compensan. Este valor puede variar si el número de participantes es escaso o si la mayor parte de los participantes utilizan un mismo método o grupo de métodos con error sistemático parecido (13) (14).

Uno de los objetivos del programa de evaluación externo de calidad es la evaluación continua y a largo plazo del error sistemático de los procedimientos de medida como complemento del control interno de la calidad.

Materiales y Métodos

Se compararon los resultados obtenidos por los participantes que utilizan los equipos comerciales de mayor difusión en este medio en la práctica clínica en varios niveles de concentración de PSA (ng/mL). Se determinó la concentración de PSA por 9 equipos comerciales en cinco mezclas de sueros correspondientes a diferentes niveles de concentración de hormona.

Para evaluar el grado de dispersión de los resultados de un grupo de laboratorios que utilizan el mismo equipo comercial, se aplicó el tratamiento estadístico paramétrico. Consistió en la determinación de 1) coeficiente de variación (CV) calculado como el cociente entre la desviación estándar (DE) y la M de cada grupo de laboratorios que utilizan la misma marca comercial, multiplicado por 100, 2) Desvío Relativo Porcentual (DRP): grado de alejamiento del valor informado por el laboratorio respecto a la M de cada grupo comercial. El PEEC considera aceptable $CV < 15\%$ y $DRP < 20\%$.

Se distribuyeron entre los participantes alícuotas de un mismo lote de suero comercial liofilizado BIO-RAD. Se utilizaron cinco lotes con diferentes concentraciones de PSA (ng/mL, Stanford Reference Standard, 90% PSA-ACT + 10% PSA libre).

En la Tabla I se muestran la M de consenso (Mc_1 , Mc_2 , Mc_3 , Mc_4 y Mc_5) y la Desviación estándar de consenso (DEC_1 , DEC_2 , DEC_3 , DEC_4 y DEC_5) obtenidas, donde se incluyen las respuestas de participantes que utilizan otra metodología y que no conforman cantidades suficientes para el correcto tratamiento estadístico.

Las respuestas de los laboratorios permitieron evaluar y comparar resultados de cinco grupos de métodos analíticos: Inmunoradiométrico (IRMA), Enzimoimmunoensayo con micropartículas (MEIA), Quimioluminiscencia (ICMA), Enzimoimmunoensayo fluorométrico (ELFA) y Electroquimioluminiscencia (IECMA).

Las marcas comerciales utilizadas por los participantes fueron:

- IRMA (15-18): Ensayo inmunoradiométrico de tubo recubierto, Coat-A-Count® del laboratorio Diagnostic Products Corporation® (Los Ángeles, U.S.A.); sensibilidad analítica: 0,1 ng/mL; (lote 1, N = 24; lote 2, N = 15; lote 3, N = 12; lote 4, N = 9; lote 5, N = 15).
- Elecsys-1010® (19-21): ensayo electroquimioluminométrico, con interacción de un quelato de rutenio y tripropilamina sobre la superficie de un electrodo de platino, del laboratorio Roche® (Illinois, U.S.A.); sensibilidad analítica: 0,006 ng/mL (lote 1, N = 32; lote 2, N = 20; lote 3, N = 17; lote 4, N = 15; lote 5, N = 46).
- Elecsys-2010®: ensayo electroquimioluminométrico con interacción de un quelato de rutenio y tripropilamina sobre la superficie de un electrodo de platino, del laboratorio Roche® (Illinois, U.S.A.), sensibilidad analítica: 0,002 ng/mL (lote 1, N = 25; lote 2, N = 6; lote 3, N = 11; lote 4, N = 3; lote 5, N = 5).
- ELFA®: ensayo enzimoimmunométrico con lectura fluorescente, del laboratorio Bio-Merieux® (Lyon, Francia.), sensibilidad analítica: 0,07 ng/mL (lote 1, N = 13; lote 2, N = 11; lote 3, N = 6; lote 4, N = 7; lote 5, N = 14).
- IMX® (22): ensayo inmunofluorométrico, utiliza método MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay), amplificando la señal con la enzima fosfatasa alcalina, del laboratorio Abbott® (Miami, U.S.A.), sensibilidad analítica: 0,02 ng/mL, (lote 1, N = 14; lote 2, N = 35; lote 3, N = 6; lote 4, N = 14; lote 5, N = 41).

Tabla I. Media consenso, Desvío Estándar consenso y Número de participantes de cada lote.

Lote N° 1		Lote N° 2		Lote N° 3		Lote N° 4		Lote N° 5	
$Mc_1 \pm DEC_1$	N1	$Mc_2 \pm DEC_2$	N2	$Mc_3 \pm DEC_3$	N3	$Mc_4 \pm DEC_4$	N4	$Mc_5 \pm DEC_5$	N5
2,6 ± 0,7	272	4,8 ± 1,2	242	8,1 ± 1,9	128	18,2 ± 4,5	119	55,7 ± 12,6	262

- AXSYM® (22): ensayo inmunofluorométrico, utiliza método MEIA, amplificando la señal con la enzima fosfatasa alcalina, del laboratorio Abbott® (Miami, U.S.A.), sensibilidad analítica: 0,02 ng/mL, (lote 1, N = 60; lote 2, N = 45; lote 3, N = 21; lote 4, N = 26; lote 5, N = 62).
- IMMULITE® (23): ensayo quimioinmunométrico, utiliza como señal la fosfatasa alcalina y sustrato el dioxetano fosforilado, produciendo emisión de un fotón de luz visible y de una longitud de onda sensible al fotomultiplicador, del laboratorio Diagnostic Products Corporation® (Los Angeles, U.S.A.), sensibilidad analítica: 0,03 ng/mL, (lote 1, N = 60; lote 2, N = 36; lote 3, N = 26; lote 4, N = 25; lote 5, N = 53)
- ACCESS®: ensayo quimioinmunométrico que utiliza como enzima la fosfatasa alcalina, como sustrato el dioxetano y soporte sólido de partículas magnéticas, del laboratorio Beckman® (Chas-cá, U.S.A.), sensibilidad analítica: 0,008 ng/mL, (lote 1, N = 9; lote 2, N = 5; lote 3, N = 4; lote 4, N = 4; lote 5, N = 4).
- ACS-180®: ensayo quimioinmunométrico directo utiliza ésteres de acridina, separación de fracción unida y libre por partículas magnéticas, del laboratorio Bayer® (Walpole, U.S.A.), sensibilidad analítica: 0,011 ng/mL, (lote 1, N = 10; lote 2, N = 10; lote 3, N = 7; lote 4, N = 4; lote 5, N = 7). Sensibilidad analítica: es el límite de detección del análisis, definido como dos veces la desviación estándar en la concentración por encima de la dosis cero.

Se analizaron las diferencias estadísticamente significativas de los resultados entre todos los grupos de equipos comerciales para cada uno de los lotes de sueros mediante el análisis de varianza (ANVA) y se realizaron comparaciones entre todos los métodos usando la prueba de Múltiple Rango utilizando el 95% como límite de menor diferencia significativa (24).

Resultados

La Tabla II muestra la $M \pm DE$ y el número de participantes (N) para cada equipo comercial en cada uno de los lotes. La M fue calculada como el valor promedio de las respuestas enviadas por los participantes para el grupo que utiliza el mismo equipo comercial y su DE correspondiente, en los cinco lotes de concentración de PSA.

La Tabla III muestra el CV% para cada marca comercial calculado como la relación entre el DE y la M de cada equipo comercial multiplicado por 100,

Se observa que, en general, entre el 88,9 y 100% de las marcas comerciales obtienen un CV aceptable en todos los lotes. AXSYM, ELFA, ELECSYS-1010, ELECSYS-2010, IMMULITE y ACCESS obtienen en todas las concentraciones un CV < 15%.

En la Figura 1 se agruparon los participantes de acuerdo al DRP, diferenciados entre los que utilizan tecnología manual (m) y automática (a) a lo largo de los diferentes lotes. Para el programa se agruparon los resultados de los laboratorios según el DRP en: 1) aceptados (A) con DRP < 20%, 2) rechazados (R) con DRP > 20% y 3) excluidos (E) los que no pudieron ser evaluados por enviar incorrectamente los datos.

El porcentaje de participantes con resultados aceptados por el PEEC fue de a) 38,0% en métodos manuales (este porcentaje debe ser modificado con el uso de controles internos y externos, duplicados de sueros y controles, *pools* previamente calibrados, calibración de la aparatología usada, profesionales capacitados, etc.) y b) 82,7% en métodos automáticos. El porcentaje de participantes con resultados excluidos fue de: a) 48,1% para métodos manuales y b) 2,8% para métodos automáticos.

En la Figura 2 se grafica el sesgo como porcentaje entre la diferencia de la M_c y la M de cada grupo comercial para cada lote. Se observa que 1) en AXSYM, IMX y DPC-IRMA en todos los lotes el porcentaje es me-

Tabla II. Media (M), desvío estándar (DE) y número de participantes (N) por marca comercial obtenidos en cada uno de los lotes.

	Lote 1			Lote 2			Lote 3			Lote 4			Lote 5		
	M	DE	N	M	DE	N									
AXSYM	2,2	0,3	60	3,9	0,4	45	6,9	0,5	21	15,7	2,0	26	45,7	5,2	62
IMX	2,0	0,2	14	4,1	0,7	35	6,8	0,4	6	15,7	1,2	14	41,7	5,6	41
ELFA	2,9	0,3	13	5,2	0,7	11	8,5	0,5	6	18,3	1,1	7	54,0	6,9	14
ELECSYS 1010	3,4	0,4	32	5,9	0,7	20	10,0	1,4	17	19,6	2,2	15	58,1	8,2	46
ELECSYS 2010	3,4	0,4	25	5,9	0,7	6	10,9	1,2	11	20,9	2,3	3	65,4	7,5	5
IMMULITE	2,7	0,2	60	5,2	0,6	36	7,4	0,9	26	20,2	1,2	25	61,9	7,5	53
ACS-180	3,0	0,3	10	6,3	1,0	10	9,2	1,1	7	17,8	3,2	4	130,3	15,8	7
ACCESS	2,9	0,3	9	5,4	0,3	5	10,2	0,7	4	24,8	3,3	4	58,4	5,2	4
DPC-IRMA	2,3	0,4	24	4,6	0,7	15	6,0	0,5	12	16,7	1,5	9	53,4	10,0	15

Tabla III. CV de las distintas marcas comerciales utilizadas por los participantes en cada uno de los lotes. Las cifras en negritas representan los grupos comerciales que obtuvieron CV > 15%

	CV % por marca comercial				
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
AXSYM	13,9	11,5	7,3	12,7	11,3
IMX	11,8	18,2	5,6	7,7	13,4
ELFA	8,9	12,7	5,4	5,9	12,7
ELECSYS 1010	12,7	11,9	13,6	11,4	14,1
ELECSYS 2010	10,9	11,2	10,4	11,2	11,5
IMMULITE	9,3	11,8	11,8	5,8	12,1
ACS-180	10,6	16,3	12,1	18,1	12,1
ACCESS	9,9	5,7	7,3	13,5	8,9
DPC-IRMA	15,6	14,4	7,9	9,2	18,7

nor. 2) en ELECSYS-1010, ELECSYS-2010 y ACCESS en todos los lotes el porcentaje es mayor, 3) en IMMULITE, ACS 180 y ELFA en todos los lotes el porcentaje es mayor con excepción de los lotes 3, 4 y 5, respectivamente, donde el porcentaje es menor.

En la Figura 3 se muestran los resultados en las distintas concentraciones, donde cada marca comercial se representa como un rectángulo que corresponde al percentilo 25 y 75 y las barras al menor y mayor valor informado por los participantes. En el lote de mayor concentración llama la atención el alto valor de la media obtenida por el equipo ACS-180, con un CV de 12,1%.

En la Tabla IV se muestra el análisis de varianza (AN-VA) para cada lote, donde se considera la variación entre cada resultado y la media de su grupo comercial así como la variación entre la media de cada grupo comercial y la media de consenso. Se calcularon por la prueba F para dos varianzas en cada uno de los lotes, para probar la razón de las varianzas entre medias de cada grupo comercial con respecto a la varianza de cada lo-

te. Se concluye que no todas las medias son iguales para cada lote, sin embargo, con este análisis no se sabe cuáles no son iguales. Se analizaron con la prueba de Múltiple Rango para determinar las diferencias significativas entre cada grupo comercial en cada lote. en la Tabla V se muestra el nivel de significación para cada comparación individual, utilizando el 95% como límite para la menor diferencia significativa.

Discusión y Conclusiones

En todas las concentraciones estudiadas el desvío es siempre menor en AXSYM, IMX y DPC-IRMA; en ELECSYS-1010, ELECSYS-2010 y ACCESS se obtuvieron desvíos mayores.

El mejor comportamiento de acuerdo a los CV (CV < 15%) fue para AXSYM, ELFA, ELECSYS-1010, ELECSYS-2010, IMMULITE y ACCESS en todos los lotes.

% de laboratorios Aceptados (A), Excluidos (E) y Rechazados (R) agrupados en los que utilizan métodos manuales (m) y automáticos (a)

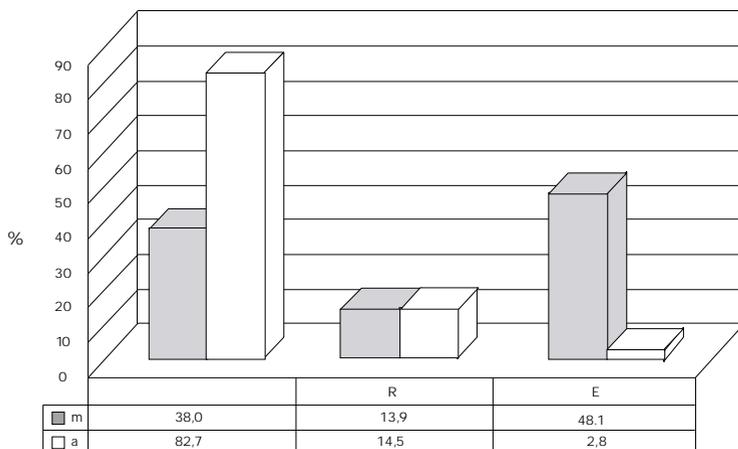


Figura 1. Porcentaje de laboratorios agrupados de acuerdo al DRP, diferenciados entre los que utilizan tecnología manual (m) y automática (a) a lo largo de los diferentes lotes. Para el programa se consideraron los resultados de los laboratorios según el DRP en: 1) aceptados (A) con DRP < 20%, 2) excluidos (E) con DRP > 20% y 3) rechazados (R), los que no pudieron ser evaluados por enviar incorrectamente los datos.

% de diferencia entre M de consenso y M de cada marca comercial

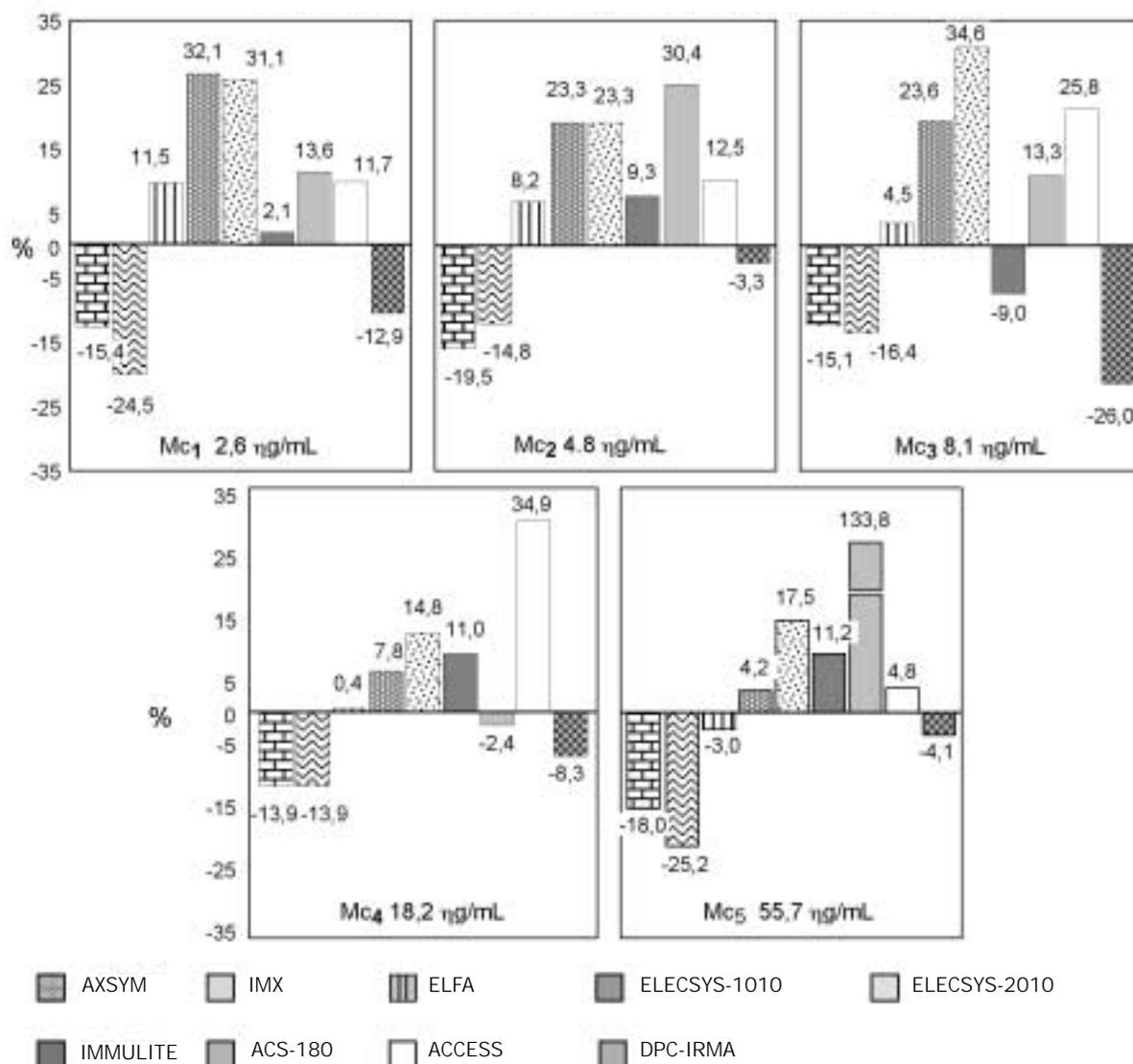


Figura 2. Sesgo: % de diferencia entre M de consenso y M de cada marca comercial en cada uno de los lotes

Los CV mayores de 15% correspondieron a: lote N° 1 DPC-IRMA, lote N° 2 IMX, y ACS180, lote N° 4 ACS-180 y lote N° 5 DPC-IRMA.

Para cada equipo comercial se calcularon el CV promedio y el DE promedio de todos los lotes, como promedio ponderado; estos criterios describen el comportamiento de los equipos comerciales en forma complementaria, y se los debe considerar con igual importancia. Se distribuyeron de menor a mayor y se obtuvo la Tabla VI.

Entre los participantes que utilizan métodos automáticos, un porcentaje mayor de laboratorios obtuvieron DRP aceptables en las diferentes encuestas, respecto de los laboratorios que utilizan métodos manuales,

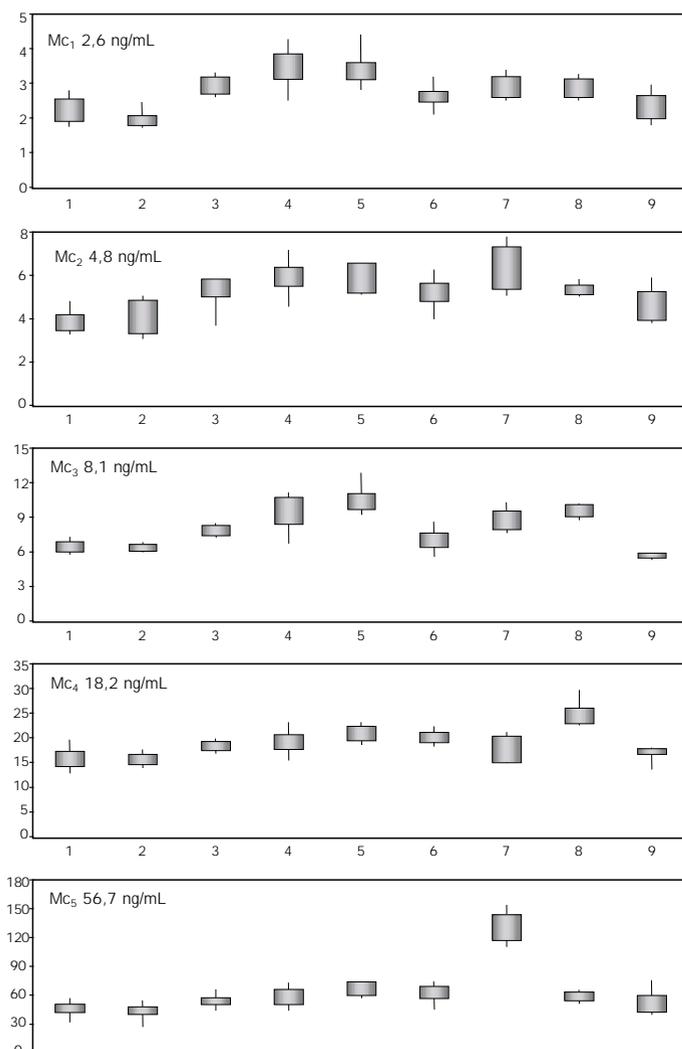
lo cual permite concluir en que las metodologías automatizadas presentan ventajas respecto a las manuales.

Cuando se analizaron las respuestas de los laboratorios a la encuesta con menor nivel de PSA en general se observa un menor número de participantes con DRP aceptables, debido a la baja sensibilidad a esa concentración que presentan los métodos utilizados. El mayor número de participantes con DRP aceptables se observa en la encuesta con nivel medio de concentración, donde la sensibilidad del método es mayor.

El análisis estadístico de Múltiple Rango muestra que las marcas comerciales presentan diferencias estadísticamente significativas de 86,1% para el lote 1;

Tabla IV. Análisis de varianza (ANVA) para cada uno de los lotes.

ANVA	Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados de medias	Razón F	Probabilidad F
Lote 1	Entre grupos	8	62,5066	7,81332	74,47	0,0000
	En grupos	238	24,9691	0,104912		
	Total	246	87,4757			
Lote 2	Entre grupos	8	129,045	16,1306	29,16	0,0000
	En grupos	174	96,2383	0,553094		
	Total	182	225,28			
Lote 3	Entre grupos	8	299,781	37,4726	47,35	0,0000
	En grupos	101	79,9289	0,791375		
	Total	109	779,71			
Lote 4	Entre grupos	8	557,783	69,7229	19,91	0,0000
	En grupos	98	343,263	3,50268		
	Total	106	901,046			
Lote 5	Entre grupos	8	55868,2	6983,52	131,34	0,0000
	En grupos	238	12654,6	53,1704		
	Total	246	68522,7			



63,9% para el lote 2; 80,6% para el lote 3; 66,9% para el lote 4 y 77,8% para el lote 5. En todas las concentraciones estudiadas las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos son muy altas lo que reafirma que los resultados sólo son comparables con los de otro laboratorio que utilice el mismo equipo comercial.

Los equipos automáticos de inmunoanálisis para hormonas tienen todavía ciertas limitaciones, debido tanto a insuficiencias de carácter analítico como instrumental.

En lo que respecta a insuficiencia de tipo analítico, no todos los métodos cumplen criterios de validez analítica, pues durante su evaluación se detectan problemas de optimización, como los que se derivan de 1) uso de anticuerpos inadecuados para detectar con exactitud las concentraciones de hormonas con isomorfismo estructural; 2) concentración de anticuerpos insuficientes y aparición de efecto gancho a concentraciones hormonales no muy elevadas; 3) presencia de enfermedades distintas a las que se pretende diagnosticar y que inciden en resultados anómalos; 4) dosis mínima detectable menor a la estimada por la firma comercial e insu-

Figura 3: Resultados en los distintos lotes, donde cada marca comercial se representa como un rectángulo que corresponde al percentilo 25 y 75 y las barras al menor y mayor valor informado por los participantes. 1: AXSYM, 2: IMX, 3: ELFA, 4: ELECSYS-1010, 5: ELECSYS-2010, 6: IMMULITE, 7: ACS-180, 8: ACCESS, 9: DCP-IRMA.

Tabla V. Prueba de Múltiple Rango.

Grupos	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
AXSYM - IMX	*	NS	NS	NS	*
AXSYM - ELFA	*	*	*	*	*
AXSYM - ELECSYS 1010	*	*	*	*	*
AXSYM - ACS 180	*	*	*	NS	*
AXSYM - IMMULITE	*	*	*	*	*
AXSYM - DPC-IRMA	NS	*	*	NS	*
AXSYM - ACCESS	*	*	*	*	*
AXSYM - ELECSYS 2010	*	*	*	*	*
IMX - ELFA	*	*	*	*	*
IMX - ELECSYS 1010	*	*	*	*	*
IMX - ACS 180	*	*	*	NS	*
IMX - IMMULITE	*	*	NS	*	*
IMX - DPC-IRMA	*	*	NS	NS	*
IMX - ACCESS	*	*	*	*	*
IMX - ELECSYS 2010	*	*	*	*	*
ELFA - ELECSYS 1010	*	*	*	NS	NS
ELFA - ACS 180	NS	*	NS	NS	*
ELFA - IMMULITE	*	NS	*	*	*
ELFA - DPC-IRMA	*	NS	*	NS	NS
ELFA - ACCESS	*	NS	*	*	NS
ELFA - ELECSYS 2010	*	NS	*	*	*
ELECSYS 1010 - ACS 180	*	NS	*	NS	*
ELECSYS 1010 - IMMULITE	*	NS	*	NS	*
ELECSYS 1010 - DPC-IRMA	*	*	*	*	*
ELECSYS 1010 - ACCESS	NS	NS	NS	*	NS
ELECSYS 1010 - ELECSYS 2010	NS	NS	*	NS	*
ACS 180 - IMMULITE	*	*	*	*	*
ACS 180 - DPC-IRMA	*	*	*	NS	*
ACS 180 - ACCESS	*	*	NS	*	*
ACS 180 - ELECSYS 2010	*	NS	*	*	*
IMMULITE - DPC-IRMA	*	*	*	*	*
IMMULITE - ACCESS	*	NS	*	*	NS
IMMULITE - ELECSYS 2010	*	NS	*	NS	NS
DPC-IRMA - ACCESS	*	*	*	*	NS
DPC-IRMA - ELECSYS 2010	*	*	*	*	*
ACCESS - ELECSYS 2010	NS	NS	NS	*	NS

* diferencia estadísticamente significativa.
NS diferencia estadísticamente no significativa.

ficiente para el diagnóstico de ciertas disfunciones endocrinas; 5) diferentes prácticas de calibración de métodos; 6) matrices de reactivos inadecuados; 7) imprecisión analítica alta a concentraciones hormonales clínicamente relevantes; 8) diferentes métodos pueden ser sensibles a diferentes componentes del suero; 9) tiempos de reacción antígeno-anticuerpo no optimizados; 10) existencia de compuestos endógenos o fármacos que interfieren *in vitro* o *in vivo*; 11) artefactos generados por la exposición del espécimen a condiciones inadecuadas, que reflejan cambios en la inmunorreactividad de algunos analitos medidos por tecnología inmunoquímica, etc.

La discrepancia en la concentración de PSA según los distintos equipos comerciales hace que no sean comparables los resultados de laboratorios que utilizan distintas tecnologías (25-27). Cada laboratorio debe informar el método que utiliza, establecer sus propios valores normales para distintas situaciones fisiológicas e informar adecuadamente al médico que sus resultados sólo son comparables con los de otro laboratorio que utilice el mismo equipo comercial por cuanto los valores entre métodos no son extrapolables.

Si durante el seguimiento de un paciente se cambia de ensayo, se deberá llevar a cabo un análisis seriado en paralelo.

Tabla VI. CV promedio ponderado y DE promedio ponderado.

CV promedio ponderado		DE promedio ponderado	
ACCES	9,07	ELECSYS 2010	1,42
ELFA	9,95	ACCESS	1,59
IMMULITE	10,36	AXSYM	1,96
ELECSYS 2010	10,91	ELFA	2,30
AXSYM	11,86	DPC-IRMA	2,31
ELECSYS 1010	13,04	IMMULITE	2,43
ACS 180	13,38	IMX	2,53
IMX	13,43	ELECSYS 1010	3,55
DPC-IRMA	13,58	ACS 180	3,80

El intercambio de información entre la clínica y el laboratorio es indispensable para optimizar el proceso diagnóstico y la eficiencia en el uso de los recursos técnicos y humanos. Sin la información clínica el laboratorio no podrá evaluar correctamente la validez clínica de un método analítico, y a su vez el médico, sin la información del laboratorio, no podrá conocer o comprender las ventajas clínicas ni las limitaciones de los métodos analíticos. El contacto directo entre médicos y bioquímicos expertos en temas específicos del laboratorio es imprescindible si se pretende ofrecer una medicina asistencial y científica de calidad.

CORRESPONDENCIA

DRA. VIRGINIA MARIANI

Programa de Evaluación Externa de Calidad

Calle 60 N° 537

1900 LA PLATA - Provincia de Buenos Aires - Argentina

Referencias bibliográficas

- Kuriyama M, Loo R, Wang MC, Lee C, Killian CS, Papsidero LD, Inaji H, Nishiura T, Slack NH, Murphy GP, Chu TM. Prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in prostate cancer. *Int Adv Surg Oncol* 1982; 5: 29-49.
- Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, Morales AR. Prostate-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 1981; 48(5): 1229-32
- Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1993; 145: 907-23.
- McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology* 1995; 45(5): 729-44.
- Graves HC. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen: a steroid hormone-dependent phenomenon? *Clin Chem* 1995; 41(1): 7-9
- Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83(10): 3166-70
- Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194(3): 755-63.
- Belanger A, van Halbeek H, Graves HC, Grandbois K, Stamey TA, Huang L, Poppe I, Labrie F. Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an international PSA standard. *Prostate* 1995; 27(4): 187-97.
- Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. 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(1): 222-6.
- Stamey TA. Second Stanford Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassay: September 1 and 2, 1994. *Urology* 1995; 45(2): 173-84.
- Cembrowski GS. Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective. *Clin Chem* 1997; 43(5): 886-92.
- Hirst AD. External quality assurance. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 12-8.
- Petersen PH, Ricós C, Stockl D, Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Thienpont L. Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34(12): 983-9.
- Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Petersen PH, Ricós C, Stockl D, Thienpont L. Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of

- method and participant bias and standard deviation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34(8): 665-78.
15. Hales CN.. Immunoradiometric assay of polypeptide hormones. *Clin Sci* 1969;37(2): 571.
 16. Miles L.E. Properties, variants, and applications of the immunoradiometric assay method. *Ric Clin Lab* 1975;5(1): 59-72.
 17. Berson SA, Yalow RS. General principles of radioimmunoassay. *Clin Chim Acta* 1968; 22(1): 51-69.
 18. Hunter WN, and Budd PS. Immunoradiometric versus radioimmunoassay: a comparison using alpha-feto-protein as the model analyte. *J Immunol Methods* 1981; 45(3): 255-73.
 19. Stanley, PE Commercially available fluorometers, luminometers and imaging devices for low-light level measurements and allied kits and reagents: survey update 6. *Luminescence* 1999; 14(4): 201-13.
 20. Erler, K. Elecsys immunoassay systems using electrochemiluminescence detection. *Wien Klin Wochenschr Suppl* 1998; 3: 5-10.
 21. Blijenberg BG, Eman I, Boeve ER, Moessner E, Uhl W. The Analytical and Clinical Performance of the New Boehringer Mannheim Enzymun-Test PSA Assay for Prostate-Specific Antigen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33(6): 383-92.
 22. Fiore M.D., Mitchell J.E., *et al.* The Abbott IMX Automated Benchtop Immunochemistry Analyzer System. *Clin Chem* 1988; 34 (9): 1726-32.
 23. Babson, A.L. The IMMULITE automated immunoassay system. *J Clin Immunoassay* 1991; 14: 83-8.
 24. Dawson-Saunders B, Trapp R.G, *Bioestadística Médica*, 2^{da} edición, Asturias: Editorial El Manual Moderno; 1998.
 25. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BL, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993; 39: 2483-91.
 26. Graves HCB, Wehner N, Stamey TA. Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassay for PSA: need for an international antigen standard. *J Urol* 1990; 144: 1516-22.
 27. Wener MH, Daum PR, Brawer MK. Variation in measurement of prostate-specific antigen: Importance of method and lot variability. *Clin Chem* 1995; 41: 1730-7.