



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5707-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-3110-3367/17-2

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3367/17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma SIEMENS HEALTHCARE S.A solicita autorización de modificación del registro de los Productos para diagnóstico de uso "in vitro" denominados: 1) ADVIA Centaur Complex PSA; 2) Calibrador Y; 3) ADVIA Centaur Complex PSA Reactivo de pretratamiento; y 4) Complex PSA 1, 2,3 control de calidad.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la modificación del Certificado N° 4586, autorizado según Disposición N° 1985/02.

ARTICULO 2º.- Acéptese NUEVOS NOMBRES COMERCIALES: 1) **ADVIA Centaur® cPSA**; 2) **ADVIA Centaur Calibrador Y**; 3) **ADVIA Centaur cPSA Pretreatment**; 4) **ADVIA Centaur cPSA 1, 2,3 QC Material** y NUEVA INDICACIÓN DE USO: Para ser usados en los diferentes modelos de los sistemas ADVIA Centaur.

ARTICULO 3º.- Autorízanse los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Practíquese la atestación de la presente disposición al Certificado de Inscripción N° 4586.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-3367/17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.01 09:49:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.01 09:59:11 -03'00'

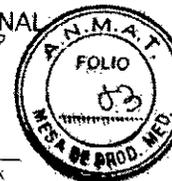
cPSA

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

ORIGINAL

Sistema ADVIA Centaur CP

IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT
Reactivos opcionales



REF	Descripción	Contenido
07948423 (110314)	Multidiluyente 2 para ADVIA Centaur MBIL 2	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 10 ml/cartucho
04855629 (672260)	Multidiluyente 2 MBIL 2	30 ml/vial
04581189 (124828)	Material de curva muestra para cPSA	9 x 1 ml
02508026 (125425)	Material de control de calidad para cPSA 1, 2, 3	1 x 2 ml CONTROL 1 1 x 2 ml CONTROL 2 1 x 2 ml CONTROL 3

Resumen y explicación de la prueba

El PSA es una proteasa de serina producida por las células epiteliales de la glándula prostática¹. La actividad proteolítica del PSA se inhibe en la circulación sanguínea por la formación de complejos con inhibidores de la proteasa de serina². Las principales formas inmunorreactivas del PSA sérico son el PSA libre y los complejos de PSA, fundamentalmente con α -1-antiquimiotripsina (ACT) y pequeñas cantidades de α -1-antitripsina e inhibidor de la inter- α -tripsina^{3,4}. El PSA también forma complejos con α -2-macroglobulina; sin embargo, esta forma no es inmunorreactiva debido a la encapsulación del PSA por la molécula de α -2-macroglobulina⁴. El descubrimiento de que el PSA unido a ACT representa un porcentaje más alto del PSA en los varones con cáncer de próstata que en los varones que no padecen dicho cáncer ha llevado al desarrollo de los ensayos cPSA de Bayer Immuno 1[®], ADVIA Centaur y ACS:180[®] para mejorar la especificidad de la detección del cáncer de próstata^{3,5,6}.

Estudios recientes han evaluado el rendimiento diagnóstico del cPSA, pero han mostrado diferencias en el rendimiento en comparación con el PSA total. En el estudio para la presentación a la FDA del ensayo cPSA de Bayer Immuno 1, se demostró que el cPSA era equivalente al PSA total. En otros estudios se ha observado que el cPSA era equivalente o superior al PSA total. Se cree que la variación del aumento de la especificidad comunicada en algunos estudios se debe a diferencias en el diseño del estudio y a la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiadas. Se desconocen las repercusiones clínicas de estos estudios.

Brawer y cols.⁷ publicaron el primer informe que muestra una mayor especificidad del cPSA en comparación con el PSA total utilizando 300 muestras de pacientes con enfermedad benigna o maligna confirmada mediante biopsia. Mostraron que el área bajo la curva (AUC) para el PSA total y el cPSA, mediante el análisis ROC (curva de características operativas del receptor), era de 0,688 y 0,772, respectivamente. Comunicaron un aumento de la especificidad del 4,9% en comparación con el PSA total en límites que proporcionaron una sensibilidad del 95%. Brawer y cols.⁸ también comunicaron en un estudio multicéntrico más extenso de 657 muestras de pacientes que el cPSA proporcionó un aumento estadísticamente significativo de la especificidad que variaba entre el 4% y el 8%. Okegawa y cols.⁹ comunicaron que el cPSA proporcionó un aumento de la especificidad del 9% para garantizar una sensibilidad del 92% para la detección de este cáncer. No se observaron diferencias significativas. Mitchell y cols.¹⁰ realizaron una evaluación prospectiva del cPSA con 160 pacientes con niveles de PSA total dentro del rango de 2,6 ng/ml y 20,0 ng/ml, y comunicaron un aumento estadísticamente significativo de la especificidad del cPSA en comparación con el PSA total del 7,4% con una sensibilidad del 95% para la detección del cáncer de próstata. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias.



Miller y cols.¹¹ comunicaron un aumento equivalente o discreto (0,4%) de la especificidad del cPSA en comparación con el PSA total con una sensibilidad del 95%. Okihara y cols.¹² evaluaron la utilidad diagnóstica del cPSA en comparación con el PSA total con 354 pacientes sometidos a biopsia de próstata. Aunque el análisis ROC mostró que el AUC era estadísticamente mayor para el cPSA que para el PSA total (0,652 y 0,634, respectivamente), no detectaron diferencias significativas en la especificidad del cPSA en comparación con el PSA total a umbrales de sensibilidad altos para la detección del cáncer de próstata. Stamey y Yemoto¹³ mostraron que el cPSA proporcionó un aumento mínimo de la especificidad (5,6%) en comparación con el PSA total con una sensibilidad del 95% para la detección del cáncer de próstata. Filella y cols.¹⁴ evaluaron el rendimiento del cPSA en comparación con el PSA total utilizando 251 muestras de pacientes y mostraron que el cPSA proporcionó un aumento de la especificidad del 8% con una sensibilidad del 91% (no se observaron diferencias significativas).

Teniendo en cuenta estos resultados variables y las diferencias estadísticas observadas en la literatura médica, es posible que en algunas circunstancias el cPSA tenga una especificidad equivalente o superior a la del PSA total, aunque su uso debe considerarse en el contexto de un rendimiento variable en comparación con otros marcadores y algoritmos de ensayo convencionales.

Principio del ensayo

En el ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP, se impide que el PSA libre presente en la muestra reaccione con los anticuerpos anti-PSA total incubando la muestra con un anticuerpo monoclonal de ratón específico del PSA libre (reactivo de pretratamiento), que bloquea el PSA libre para que no sea reactivo en el ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP. A continuación, se mide el cPSA presente en la muestra con el ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP. El ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo tipo sándwich de dos puntos que utiliza tecnología quimioluminométrica directa, que emplea cantidades constantes de dos anticuerpos. El primer anticuerpo, presente en el reactivo lite, es un anticuerpo policlonal de cabra anti-PSA marcado con éster de acridinio. El segundo anticuerpo, presente en la fase sólida, es un anticuerpo monoclonal de ratón anti-PSA unido de forma covalente a partículas paramagnéticas.

El sistema efectúa automáticamente los pasos siguientes:

- dispensa 35 µl de muestra y 10 µl de reactivo de pretratamiento en una cubeta e incuba la mezcla durante 4,7 minutos a 37°C
- dispensa 250 µl de fase sólida y 100 µl de reactivo lite e incuba los reactivos durante 9,7 minutos a 37°C
- separa, aspira y lava las cubetas con solución de lavado 1
- dispensa 300 µl de reactivo ácido (R1) y 300 µl de reactivo base (R2) para iniciar la reacción de quimioluminiscencia
- presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema o en el sistema de ayuda en pantalla

Existe una relación directa entre la cantidad de cPSA presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema.



Recolección y manipulación de las muestras

Para este ensayo, el tipo de muestra recomendado es suero.

El comité estadounidense sobre normas de laboratorio. El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, antes NCCLS) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre¹⁵:

- Todas las muestras de sangre deben extraerse de conformidad con las precauciones universales de venopunción.
- Debe dejarse que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Los tubos deben mantenerse siempre tapados y en posición vertical.
- No deben utilizarse muestras que hayan sido almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2 y 8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- Las muestras sólo deben congelarse una vez, y deben mezclarse a conciencia después de descongelarlas.

Antes de colocar las muestras en el sistema se debe verificar que:

- Las muestras no contengan fibrina ni otras materias particuladas. La materia particulada se debe retirar mediante centrifugación a 1000 x g durante un período de 15 a 20 minutos.
- Las muestras no contengan burbujas.

Reactivos



Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2°C a 8°C.

Mezclar todos los cartuchos de reactivo primario antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se han dispersado y se encuentran en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el *Manual del usuario*.

Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Almacenamiento	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para cPSA de ADVIA Centaur	Reactivo líte	10,0 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo policlonal de cabra anti-PSA (~ 77 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina tamponada con seroalbúmina bovina y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración</i> .
	Fase sólida	25,0 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-PSA (~ 25 µg/ml) unido de forma covalente a partículas paramagnéticas en solución salina tamponada con seroalbúmina bovina y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración</i> .



Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Almacenamiento	Estabilidad
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack para cPSA de ADVIA Centaur	Reactivo de pretratamiento	5,0 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-PSA específico para PSA libre (~ 50 µg/ml) en solución salina tamponada con albúmina de suero bovino y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o bien 60 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar
Cartucho de reactivo de ADVIA Centaur	Multidiluyente 2	10,0 ml/ cartucho de reactivo	sucro de cabra con azida sódica (0.1%) y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o bien 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en www.siemens.com/diagnostics.

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

NOTA: La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Cuando se eliminen los reactivos, enjuagar con agua abundante para evitar la acumulación de azidas, si la eliminación es a través de los desagües sanitarios de acuerdo con la normativa vigente.

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Carga de reactivos

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Mezclar todos los cartuchos de reactivo primario manualmente antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se han dispersado y se encuentran en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el *Manual del usuario*.

Cargar los cartuchos de reactivos primarios en el área de reactivos primarios. Las flechas de la etiqueta del extremo se pueden usar como guía para la colocación. No obstante, la colocación de los cartuchos de reactivos primarios en la izquierda, en la derecha y en el centro no es necesaria, ya que en el sistema ADVIA Centaur CP sólo hay una aguja de reactivo. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Cargar el cartucho de reactivo de pretratamiento ReadyPack para cPSA en el área de reactivos auxiliares. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

NOTA: El reactivo de pretratamiento para cPSA no se corresponde con la fase sólida ni con el reactivo lite. Los lotes de reactivo de pretratamiento para cPSA pueden utilizarse con lotes diferentes de fase sólida y reactivo lite.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar Multidiluyente 2 de ADVIA Centaur en el área para reactivos auxiliares.



Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración

Estabilidad en el instrumento	Intervalo de calibración
28 días	28 días

Además, el ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP requiere una calibración a dos puntos:

- Cuando cambien los números de lote de los cartuchos de reactivo primario.
- Cuando se reemplacen componentes del sistema.
- Cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango.

NOTA:

- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el instrumento.
- No usar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Calibración de curva maestra

El ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Control de calidad

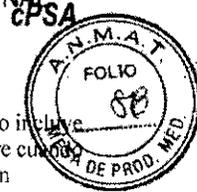
Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Para controlar el funcionamiento del sistema y generar gráficas de tendencias, como requisito mínimo deben analizarse dos niveles de material de control de calidad cada día en que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Para el control de calidad del ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP, usar el control de calidad para cPSA o un material de control de calidad equivalente. Consultar en la etiqueta de los viales de control de calidad los valores esperados sugeridos. Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores esperados sugeridos o de los valores establecidos del laboratorio, no notificar los resultados. Realizar las acciones siguientes:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Verificar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repita el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Ponerse en contacto con el distribuidor o proveedor de asistencia técnica local.



Volumen de muestra

Este ensayo requiere 35 μ l de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

NOTA: El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Consultar en la información siguiente el volumen requerido para realizar diluciones en el instrumento:

Dilución	Volumen de muestra (μ l)
1:2	75
1:5	30

Procedimiento del ensayo

Para obtener información detallada sobre el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Notas sobre procedimientos

Cálculos

Para obtener información detallada sobre cómo calcula el sistema los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

El sistema presenta los resultados de cPSA en suero en ng/ml (unidades comunes) o μ g/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 ng/ml = 1 μ g/l.

Diluciones

- Las muestras de suero con niveles de cPSA superiores a 100 ng/ml (100 μ g/l) deben diluirse y volver a analizarse para obtener resultados exactos.
- Las muestras de pacientes pueden ser diluidas automáticamente por el sistema o preparadas manualmente.
- Para las diluciones automáticas, cerciorarse de que esté cargado el Multidiluyente 2 de ADVIA Centaur y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

Punto de dilución: \leq 100 ng/ml (100 μ g/l)

Factor de dilución: 2, 5

Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 2 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Cerciorarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.



Efecto de saturación a concentraciones elevadas

En el ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP, las muestras de paciente enriquecidas a niveles de cPSA de hasta 7500 ng/ml (7500 µg/l) no muestran una disminución paradójica de las RLU (efecto de saturación a concentraciones elevadas).

Eliminación

Desechar los materiales peligrosos y contaminados biológicamente conforme a las prácticas habituales del centro. Desechar todos los materiales de manera segura y aceptable conforme a la normativa vigente.

Limitaciones

NOTA: Los niveles de cPSA no deben interpretarse como prueba absoluta de la presencia o ausencia de enfermedad maligna. Antes del tratamiento, los pacientes con carcinoma de próstata confirmado a menudo tienen niveles de cPSA dentro del rango observado en sujetos sanos. Pueden observarse niveles elevados de cPSA en pacientes con enfermedades no malignas. Las mediciones de cPSA deben utilizarse siempre en combinación con otros procedimientos diagnósticos, incluida la información derivada de la evaluación clínica del paciente.

La concentración de cPSA en una muestra dada determinada con ensayos de diferentes fabricantes puede variar debido a las diferencias en los métodos de ensayo, la calibración y la especificidad del reactivo. El cPSA determinado con ensayos de diferentes fabricantes variará dependiendo del método de normalización y la especificidad del anticuerpo¹⁶.

ADVERTENCIA: No debe predecirse la recidiva de la enfermedad basándose únicamente en los valores seriados de cPSA.

Los pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con antiandrógenos y agonistas y antagonistas de la LHRH pueden presentar niveles de cPSA notablemente reducidos. Los valores de estos sujetos deben interpretarse con cautela.

La concentración de cPSA en una muestra dada determinada con ensayos de diferentes fabricantes puede variar debido a diferencias en los métodos de ensayo, la calibración y la especificidad de los reactivos¹⁶. Por este motivo, es importante utilizar valores específicos del ensayo para evaluar los resultados de control de calidad.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunosayos *in vitro*.¹⁷ Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.

Las muestras de suero que están o son...

Demuestran un cambio ≤ 5% en los resultados hasta...

hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	1000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	40 mg/dl de bilirrubina
proteínicas	12,5 g/dl de proteína

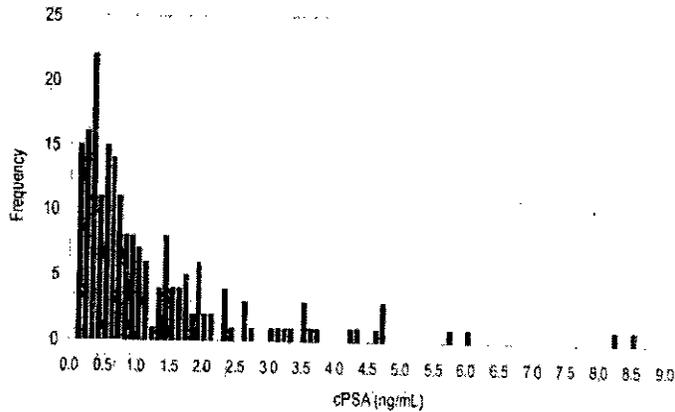
Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI.¹⁶



Resultados esperados

Los resultados esperados para el ensayo cPSA de ACS:180 se establecieron previamente. En la siguiente gráfica se muestra la distribución de los valores de cPSA en 199 varones aparentemente sanos con edades comprendidas entre los 42 y los 92 años. Los valores de PSA tienden a elevarse con la edad.

Distribución de los valores de cPSA en varones aparentemente sanos



Valores esperados en la detección del cáncer de próstata

Las siguientes tablas se elaboraron utilizando 504 muestras de pacientes varones de 50 años de edad o más. Las muestras se obtuvieron de cinco centros clínicos de Estados Unidos (continentales). La prevalencia global de la enfermedad en esta cohorte era del 45,5%. Las Tablas 1 y 2 presentan el riesgo de detectar cáncer de próstata en una biopsia sextante dirigida mediante ecografía de más de seis cilindros. El riesgo está estratificado en función de los valores de cPSA. La Tabla 1 presenta el riesgo de los varones que tenían un resultado sin sospecha de cáncer en un tacto rectal (TR negativo). La Tabla 2 muestra el riesgo para los varones que tenían un resultado de sospecha de cáncer en un tacto rectal (TR positivo).

Tabla 1
Probabilidad de resultado positivo en la biopsia
TR: no hay sospecha de presencia de cáncer

cPSA (ng/ml)	N	N cánceres	Riesgo (%)	Intervalo de confianza del 95%	
< 3,6	147	40	27,2	20,8	35,1
3,6 a 5,0	89	35	39,3	30,2	50,2
> 5,0	119	61	51,3	42,7	60,5

La probabilidad de obtener un resultado positivo en la biopsia con un TR negativo es del 38,3% (136/355; IC 95%: 33,5% - 43,6%).



Tabla 2
Probabilidad de resultado positivo en la biopsia
TR: sospecha de presencia de cáncer

cPSA (ng/ml)	N	N cánceres	Riesgo (%)	Intervalo de confianza del 95%	
< 3,6	70	37	52,9	41,9	64,9
3,6 a 5,0	29	17	58,6	42,3	76,5
> 5,0	50	39	78,0	66,3	88,5

La probabilidad de obtener un resultado positivo en la biopsia con un TR positivo es del 62,4% (93/149; IC 95%: 54,8% - 70,2%).

Al igual que en todos los ensayos de diagnóstico *in vitro*, cada laboratorio debe determinar sus propios rangos de referencia para la evaluación diagnóstica de los resultados de los pacientes¹⁹.

Características de la prueba

Especificidad

No hay reactantes cruzados conocidos para el cPSA.

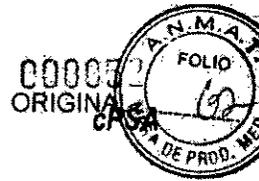
Se evaluó la interferencia potencial de agentes quimioterápicos, fármacos terapéuticos y marcadores tumorales antigénicos añadiendo estas sustancias a pools de suero que contenían cPSA en un rango de 1,2 a 4,8 ng/ml (de 1,2 a 4,8 µg/l). El nivel de cPSA de cada uno de estos pools se determinó usando el ensayo cPSA de ACS:180 y se normalizó al nivel sin los respectivos fármacos o antígenos.

Sustancia	Cantidad añadida (µg/ml)	Recuperación media (%) (muestra enriquecida/control x 100)
Ciclofosfámid	700	100
Clorhidrato de doxorrubicina	51,8	101,8
Metotrexato	22,72	89,4
Acetato de megestrol	39,6	102,9
Dietilestilbestrol	5,0	96,6
Leuprolida (LUPRON)	15,0	100,8
Fosfato de estramustina	81,7	101,2
Flutamida (Eulexin)	10,0	100,4
Finasterida (Proscar)	0,37	99,1
Mesitato de doxazosina (Cardura)	0,8	100

Las pruebas de interferencia se determinaron previamente para el ensayo cPSA de ACS:180.

Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP mide concentraciones de cPSA de hasta 100 ng/ml (100 µg/l) con una concentración detectable mínima (sensibilidad analítica) de 0,03 ng/ml (0,03 µg/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de cPSA que corresponde al valor de RLU de dos desviaciones estándar mayor que la media de RLU de 20 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo cPSA.



PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES
Sistema ADVIA Centaur CP

IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT
Comparación de métodos

Para 345 muestras con concentraciones dentro del rango de 0,04 a 94,82 ng/ml (0,04 a 94,82 µg/l), la relación entre el ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP y el ensayo cPSA de ACS:180 se define por la ecuación de comparación de métodos de Deming:

$$cPSA \text{ de ADVIA Centaur CP} = 0,95 (cPSA \text{ de ACS:180}) + 0,32 \text{ ng/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,99

Estadísticas de la comparación de métodos de Deming

	Coefficiente	Error estándar	IC del 95%
Intersección	0,3233	0,1465	0,0351 - 0,6115
Pendiente	0,9495	0,0052	0,9393 - 0,9597

Para 363 muestras con concentraciones dentro del rango de 0,04 a 99,23 ng/ml (0,04 a 99,23 µg/l), la relación entre el ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP y el ensayo cPSA de ADVIA Centaur se define por la ecuación de comparación de métodos de Deming:

$$cPSA \text{ de ADVIA Centaur CP} = 1,01 (cPSA \text{ de ADVIA Centaur}) + 0,26 \text{ ng/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,99

Estadísticas de la comparación de métodos de Deming

	Coefficiente	Error estándar	IC del 95%
Intersección	0,2564	0,1102	0,0397 a 0,4731
Pendiente	1,0092	0,0042	1,0010 a 1,0174

Recuperación con dilución

Se diluyeron seis muestras de suero con concentraciones de cPSA dentro del rango de 20,91 a 29,43 ng/ml (20,91 a 29,43 µg/l) a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multidiluyente 2 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 100,0% y el 118,2% con una media del 105,1%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (µg/l)	Cantidad esperada (µg/l)	Recuperación %
1	—	26,39	-	26,39	-	-
	1:2	13,23	13,19	13,23	13,19	100,3
	1:4	7,01	6,60	7,01	6,60	106,2
	1:8	3,48	3,30	3,48	3,30	105,4
	Media					104,0
2	—	24,13	-	24,13	-	-
	1:2	13,67	12,07	13,67	12,07	113,3
	1:4	6,99	6,03	6,99	6,03	115,9
	1:8	3,56	3,02	3,56	3,02	118,2
	Media					115,8
3	—	29,43	-	29,43	-	-
	1:2	15,74	14,72	15,74	14,72	107,0
	1:4	7,66	7,36	7,66	7,36	104,1
	1:8	3,87	3,68	3,87	3,68	105,1
	Media					105,4
4	—	23,11	-	23,11	-	-
	1:2	11,64	11,55	11,64	11,55	100,7
	1:4	5,83	5,78	5,83	5,78	101,0
	1:8	2,90	2,89	2,90	2,89	100,5
	Media					100,7



cPSA

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

ORIGINAL
Sistema ADVIA Centaur CP

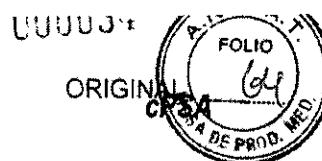
IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT

Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (µg/l)	Cantidad esperada (µg/l)	Recuperación %
5	—	20,91	-	20,91	-	-
	1:2	10,64	10,46	10,64	10,46	101,8
	1:4	5,30	5,23	5,30	5,23	101,3
	1:8	2,61	2,61	2,61	2,61	100,0
	Media					101,0
6	—	21,50	-	21,50	-	-
	1:2	11,36	10,75	11,36	10,75	105,7
	1:4	5,48	5,37	5,48	5,37	102,0
	1:8	2,78	2,69	2,78	2,69	103,4
	Media					103,7
Media						105,1

Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de cPSA a seis muestras de suero con niveles de cPSA endógeno de 0,31 a 1,55 ng/ml (0,31 a 1,55 µg/l). La cantidad de cPSA añadida varió entre 10,0 y 25,0 ng/ml (10,0 y 25,0 µg/l). Cuando se compararon con el valor esperado, los valores de cPSA medidos (recuperados) daban un promedio del 97,1% con un rango del 89,5% al 108,2%.

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (µg/l)	Cantidad observada (µg/l)	Recuperación %
1	-	0,31	-	0,31	-
	10,0	9,56	10,0	9,56	92,6
	15,0	15,56	15,0	15,56	101,7
	25,0	23,61	25,0	23,61	93,2
	Media				
2	-	1,02	-	1,02	-
	10,0	11,83	10,0	11,83	108,2
	15,0	16,76	15,0	16,76	105,0
	25,0	26,57	25,0	26,57	102,2
	Media				
3	-	1,20	-	1,20	-
	10,0	10,86	10,0	10,86	96,6
	15,0	16,25	15,0	16,25	100,3
	25,0	25,06	25,0	25,06	95,4
	Media				
4	-	0,31	-	0,31	-
	10,0	9,45	10,0	9,45	91,4
	15,0	14,02	15,0	14,02	91,4
	25,0	25,37	25,0	25,37	100,2
	Media				
5	-	0,49	-	0,49	-
	10,0	9,44	10,0	9,44	89,5
	15,0	14,84	15,0	14,84	95,7
	25,0	26,04	25,0	26,04	102,2
	Media				



Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (µg/l)	Cantidad observada (µg/l)	Recuperación %
6	-	1,55	-	1,55	
	10,0	10,97	10,0	10,97	94,2
	15,0	15,43	15,0	15,43	92,5
	25,0	25,70	25,0	25,70	96,6
	Media				94,4
Media					97,1

Precisión

La precisión se evaluó conforme al protocolo EP5-A2 del CLSI.²⁰ Conforme a este protocolo, el ensayo se realizó una vez al día durante 20 días utilizando 1 lote de reactivos en 1 instrumento. El instrumento se calibró en el primer análisis del primer día. Los resultados del ensayo se calcularon usando la calibración a dos puntos. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (ng/ml)	Media (µg/l)	Intraserie CV (%)	Interserie CV (%)	Total CV (%)
1,90	1,90	3,7	4,3	5,7
3,08	3,08	2,2	4,0	4,6
4,01	4,01	2,9	4,0	4,9
14,80	14,80	3,6	5,4	6,5
49,41	49,41	3,6	5,7	6,7
65,70	65,70	3,5	6,1	7,0

Normalización

El ensayo cPSA de ADVIA Centaur CP es conforme a un estándar interno fabricado con PSA-ACT altamente purificado. Los valores asignados de los calibradores y los rangos de los controles son conformes a esta normalización.

Evaluación de los resultados

Si se observa una reproducibilidad escasa de los valores de cPSA en niveles bajos o si el rendimiento del ensayo no es satisfactorio, se recomienda lo siguiente:

- Cerciorarse de que los números de lote y fechas de caducidad del reactivo del ensayo y del calibrador coinciden con los introducidos en el sistema.
- Cerciorarse de que los calibradores, los materiales de control de calidad y los reactivos del ensayo se han preparado de acuerdo con los procedimientos recomendados.
- Cerciorarse de que se han seguido los procedimientos recomendados para la obtención y manipulación de muestras.
- Cerciorarse de que se han seguido los procedimientos recomendados para la limpieza del sistema.
- Comprobar visualmente la aguja y los tubos para ver si hay obstrucciones, fugas o deformidades como tubos estrangulados o plegados.
- Tomar medidas correctoras adicionales siguiendo los procedimientos de laboratorio establecidos.
- Calibrar el sistema utilizando reactivos de ensayo, calibradores y muestras de control de calidad nuevos.
- Ponerse en contacto con Siemens Healthcare Diagnostics para obtener asistencia técnica.

10629941_ES Rev. F, 2015-06

13 / 16

Bioq. Ignacio Oscar Fresca
 M.F. 0.209
 IF-2018-0185741-APN-DNPM#ANMAT
 Siemens Healthcare S.A



cPSA

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

ORIGINAL
Sistema ADVIA Centaur CP

IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT
Asistencia técnica

Para obtener servicio al cliente, ponerse en contacto con el proveedor local de servicio técnico.
www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. Watt K, Lee P-J, M'Timkulu T, et al. Human prostate specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:3166-70.
2. Christensson A, Laurell C-B, Lilja H. Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755-63.
3. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. *Urol C Clin North Am* 1993;20:681-686.
4. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urol* 1995;45:729-44.
5. Lilja H, Christensson A, Matikainen M-T, et al. Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25.
6. Stenman UH, Leinonen J, Alftan 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. Brawer et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52(3):372-378.
8. Brawer et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *Journal of Urology* 2000;163:1476-1480.
9. Okogawa et al. Comparison of two investigational assays for the complexed prostate-specific antigen in total prostate-specific antigen between 4.0 and 10.0 ng/mL. *Urology* 2000;55(5):700-704.
10. Mitchell et al. A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *Journal of Urology* 2001;165(5):1549-1553.
11. Miller et al. Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer: Impact of changing demographics. *Urology* 2001;57:1105-1111.
12. Okihara K et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *Journal of Urology* 2002;167:2017-2024.
13. Stamey and Yemoto. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: Relationship to transition zone volume. *Journal of Urology* 2000;163:119-126.
14. Filella, et al. Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *The Prostate* 2000;42:181-185.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens: Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
16. Graves HCB, Wehner N, and Stamey TA. Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassay for PSA: need for an international antigen standard. *J. Urol* 1990;144:1516.
17. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS document EP7-A2.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document EP5-A2.

Bayer Immuno I, ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS:180 son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2008 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Reservados todos los derechos.

US Pat 4,745,181; 4,918,192; 5,110,932; 5,609,822; 5,788,928



Made in: USA

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 München
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

10628941_ES Rev. F, 2015-06

35 / 16

Bloq. Ignacio Oscar Fresca

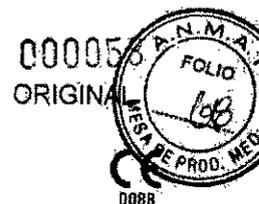
IF-2018-1765 M.N. 10.298 Director Técnico DNPM#ANMAT
Siemens Healthcare S.A



Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in Vitro</i>		Número de referencia
	Fabricante legal		Representante autorizado en la Unión Europea
	Símbolo de la CE		Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Arriba
	Fecha de caducidad		Contiene material para (n) pruebas
	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado <i>Preparación de los reactivos</i> en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
	Definición de curva maestra		Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
	Detalles del lote		Punto verde
	Reciclar		Imprimido con tinta de soja



IF-2018-17053310-APN-DNPM#ANMAT

SIEMENS

ADVIA Centaur®
ADVIA Centaur® XP
ADVIA Centaur® XPT
 Immunoassay Systems

cPSA

Revisión y fecha actual ^a	Rev. N: 2014-08	
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur® cPSA	REF 06684007 (124830)
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales necesarios no suministrados	ADVIA Centaur Calibrator Y ADVIA Centaur cPSA Pretreatment Reagent	REF D2614268 (125014) REF 09702804 (125308)
Tipos de muestra	Suero	
Intervalo del ensayo	0,03–100 ng/ml (µg/l)	
Conservación del reactivo	2–8°C	
Estabilidad del reactivo en el sistema	28 días	

^a A partir de la revisión B (Rev. B) o posterior, una barra vertical en el margen indica una actualización técnica respecto a la versión anterior.



ADVERTENCIA

La concentración del PSA en complejo en una muestra concreta puede variar según los ensayos realizados por distintos fabricantes debido a las diferencias en los métodos de ensayo y la especificidad del reactivo. Los resultados que el laboratorio comunica al médico deben incluir la identidad del ensayo que se haya usado para determinar el PSA en complejo. Los valores obtenidos con diferentes métodos de ensayo no serán intercambiables. En caso de que, mientras se esté monitorizando a un paciente, se cambie el método de ensayo empleado para determinar los niveles en serie del PSA en complejo, el laboratorio deberá realizar pruebas adicionales con el objeto de confirmar los valores de referencia. Las leyes federales de los Estados Unidos restringen la venta y distribución de este dispositivo, que deberá hacerse a instancias de la prescripción de un médico o a un laboratorio clínico; su uso se limita al que dicte el profesional de la salud según prescripción médica.

Uso previsto

Este ensayo *in vitro* está indicado para la medición cuantitativa del antígeno prostático específico en complejo (cPSA) en suero humano, mediante los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT. Este ensayo está indicado para la medición del PSA en complejo con el suero, combinado con un tacto rectal, como recurso auxiliar en la detección del cáncer de próstata en pacientes masculinos mayores de 50 años de edad. Se requiere una biopsia de próstata para el diagnóstico de cáncer de próstata. Este ensayo se indica, asimismo, como un recurso auxiliar en el tratamiento (seguimiento) de los pacientes con cáncer de próstata.

cPSA

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

Centros de Diagnóstico y ADVA Centaur

ORIGINAL



IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT
Resumen y explicación

El PSA es una serinproteasa producida por las células epiteliales de la glándula prostática¹. La actividad proteolítica del PSA es inhibida en el corriente circulatorio por la formación de complejos con inhibidores de la serinproteasa². Las principales formas inmunorreactivas del PSA sérico incluyen PSA libre y PSA en complejo, principalmente con α -1-antitripsina^{3,4}. El PSA también forma complejos con α -2-macroglobulina; sin embargo, esta forma no es inmunorreactiva debido a la encapsulación del PSA mediante la molécula de la α -2-macroglobulina⁵. El hecho de comprobar que el complejo PSA-ACT contiene una proporción superior de PSA en hombres con cáncer de próstata que en hombres sin cáncer ha conducido al desarrollo de los ensayos de cPSA Bayer Immuno 1, ADVIA Centaur y ACS:180⁶ para mejorar la especificidad en la detección del cáncer de próstata^{3,5,6}.

Estudios recientes han tratado de evaluar los resultados diagnósticos de cPSA pero han mostrado diferencias al compararse con el PSA total. En el estudio para la presentación a la FDA del Bayer Immuno 1 cPSA, el cPSA se mostró equivalente al PSA total. En otros estudios, el cPSA se ha mostrado equivalente al PSA total o mejor. La variación descrita en la mejor especificidad del cPSA en algunos estudios se cree debida a diferencias en el diseño del estudio y a la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes evaluadas. El impacto clínico de estos estudios es desconocido.

Brawer *et al.*⁷ publicaron el primer informe que mostraba una mejor especificidad del cPSA respecto al PSA total, con 300 muestras de pacientes con patología benigna o maligna confirmada mediante biopsia. Demostraron que mediante el análisis de la curva ROC (característica operativa del receptor), el área bajo la curva (ABC) del PSA total y el cPSA era de 0,688 y 0,772 respectivamente. Describieron una mejora de especificidad del 4,9% en comparación con el PSA total con límites que producían una sensibilidad del 95%. Brawer *et al.*⁸ también describieron en un estudio multicéntrico mayor, con 657 muestras de pacientes, que el cPSA ofrecía una mejora estadísticamente significativa de la especificidad, de entre 4-8%. Okegawa *et al.*⁹ describieron que el cPSA ofrecía una mejora del 9% de la especificidad para garantizar un 92% de sensibilidad en la detección del cáncer. No se hallaron diferencias significativas. Mitchell *et al.*¹⁰ realizaron una evaluación prospectiva del cPSA con 160 pacientes que tenían los niveles de PSA en el intervalo de 2,6-20,0 ng/ml, y describieron una mejora estadísticamente significativa de la especificidad del cPSA respecto al PSA total de un 7,4% con una sensibilidad del 95% en la detección del cáncer de próstata. La significación clínica de estas diferencias es incierta.

Miller *et al.*¹¹ describieron una especificidad equivalente o ligeramente mejor (0,4%) del cPSA respecto al PSA total, con una sensibilidad del 95%. Okihara *et al.*¹² evaluaron la utilidad diagnóstica del cPSA respecto al PSA total con 354 pacientes sometidos a biopsia prostática. Aunque vieron mediante el análisis de la curva ROC que el ABC era estadísticamente mayor en el cPSA respecto al PSA total (0,652 y 0,634, respectivamente), no observaron diferencias significativas en la especificidad del cPSA respecto al PSA total con umbrales de sensibilidad más elevados para la detección del cáncer de próstata. Stamey y Yemoto¹³ demostraron que el cPSA ofrecía una mejora marginal de especificidad del 5,6% respecto al PSA total, con una sensibilidad del 95% para la detección del cáncer de próstata. Filella *et al.*¹⁴ evaluaron los resultados del cPSA respecto al PSA total con 251 muestras de pacientes, y demostraron que la especificidad del cPSA ofrecía una mejora del 8% con una sensibilidad del 91% (no se observaron diferencias significativas).

Con base en los resultados variables y las diferencias estadísticas observadas, es posible que en algunas circunstancias el cPSA tenga una especificidad equivalente a la del PSA total o mejor que la del PSA total, aunque su uso debe considerarse en el contexto de unos resultados variables al compararse con otros marcadores estándar y algoritmos de pruebas:

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

ORIGINAL



II-2018-17655310-ANMATA

Principios del procedimiento

En el ensayo ADVIA Centaur cPSA, se impide al PSA libre presente en la muestra reaccionar con los anticuerpos contra el PSA total incubando la muestra con un anticuerpo monoclonal de ratón específico para el PSA libre (reactivo de pretratamiento), el cual bloquea el PSA libre para que no sea reactivo en el ensayo ADVIA Centaur cPSA. A continuación se mide, en el ensayo ADVIA Centaur cPSA, el cPSA en la muestra. El ensayo ADVIA Centaur cPSA es un inmunoensayo en sandwich de dos puntos que utiliza tecnología quimioluminométrica y cantidades constantes de anticuerpos. El primer anticuerpo, en el reactivo Lite, es un anticuerpo policlonal de cabra contra el PSA marcado con éster de acridinio. El segundo anticuerpo, en la fase sólida, es un anticuerpo monoclonal de ratón contra el PSA, que se acopla de forma covalente con partículas paramagnéticas.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Conservación	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur cPSA ReadyPack [®] ; reactivo Lite	10,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo policlonal de cabra contra el PSA (~77 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina amortiguada con albúmina de suero bovino y conservantes.	2-8°C	Sin abrir: estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 28 días
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur cPSA ReadyPack; reactivo de fase sólida	25,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal de ratón contra el PSA (~25 µg/ml) acoplado de forma covalente con partículas paramagnéticas en solución salina amortiguada con albúmina de suero bovino y conservantes	2-8°C	Sin abrir: estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 28 días
Cartucho de reactivo auxiliar ADVIA Centaur cPSA ReadyPack; reactivo de pretratamiento PRE	5,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal de ratón contra el PSA específico para el PSA libre (~50 µg/ml) en solución salina amortiguada con albúmina de suero bovino y conservantes	2-8°C	Sin abrir: estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 41 días consecutivos tras abrir el cartucho de reactivo auxiliar
Cartucho de reactivo auxiliar ADVIA Centaur ReadyPack; multidiluyente 2 ^a MDH 2	10,0 ml/cartucho de reactivo suero de cabra con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	Sin abrir: hasta la fecha de caducidad indicada en el envase En el sistema: 28 días consecutivos tras abrir el cartucho de reactivo auxiliar
ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 ^a MDH 2 (Multidiluyente 2)	50,0 ml/vial suero de cabra con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	Sin abrir: hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Ver Materiales opcionales

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES
Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

ORIGINAL



HT-2018-17655310-ADVIA-DNPM#ANMAT

Recogida y manipulación de muestras

El suero es el tipo de muestra recomendado para este ensayo.

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁵ ofrece las siguientes recomendaciones para la manipulación y conservación de las muestras de sangre:

- Recoja todas las muestras de sangre siguiendo todas las precauciones universales para la venopunción.
- Deje que las muestras coagulen adecuadamente antes de centrifugarlas.
- Mantenga los tubos taponados y en posición vertical en todo momento.
- No utilice muestras que hayan estado guardadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Tapone con fuerza y refrigere las muestras a una temperatura de entre 2-8°C si el ensayo no se realiza en un plazo de 8 horas.
- Congele las muestras a una temperatura máxima de -20°C si no se realiza el ensayo en un plazo de 48 horas.
- Congele las muestras solo una vez y agítelas bien tras la descongelación.

La finalidad de la información sobre manipulación y conservación es orientar a los usuarios. Cada laboratorio es responsable de utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios cuando se establezcan criterios de estabilidad alternativos para satisfacer necesidades específicas.

Procedimiento

Materiales suministrados

Se proporcionan los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
06684007 (124830)	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack con reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur cPSA Tarjetas de curva maestra para ADVIA Centaur cPSA	100

Materiales necesarios no suministrados

Los materiales que se enumeran a continuación son necesarios para realizar este ensayo; pero no se proporcionan:

Elemento	Descripción
REF 02614268 (125014)	ADVIA Centaur Calibrator Y 2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL A 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL B
REF 09702804 (125308)	ADVIA Centaur cPSA Pretreatment Reagent <input type="checkbox"/> PRE (Reactivo de pretratamiento) 1 cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack con 5 ml/cartucho (500 pruebas)



Materiales opcionales

Los materiales que se enumeran a continuación pueden utilizarse para realizar este ensayo, pero no se proporcionan:

Elemento	Descripción	
REF 07948423 (110314)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 (Multidiluyente 2)	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack con 10 ml/cartucho
REF 04855629 (672260)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 (Multidiluyente 2)	50 ml/vial
REF 124828	ADVIA Centaur cPSA Master Curve Material	9 x 1 ml
REF 02508026 (125425)	ADVIA Centaur cPSA 1, 2, 3 Quality Control Material	1 x 2-ml de control 1 1 x 2 ml de control 2 1 x 2 ml de control 3

Procedimiento para el ensayo

Para obtener instrucciones detalladas sobre la realización del procedimiento, consulte las instrucciones de uso del sistema.



PRECAUCIÓN

Cuando utilice el sistema ADVIA Centaur, no cargue más de un tamaño de recipientes de muestras en cada soporte. El indicador del soporte debe colocarse en la posición correspondiente al tamaño de los recipientes de muestras.

1. Prepare el recipiente correspondiente a cada muestra, y coloque las etiquetas de códigos de barras en dichos recipientes según sea necesario.
2. Cargue cada recipiente de muestra en un soporte, asegurándose de que las etiquetas de códigos de barras puedan verse claramente.
3. Coloque los soportes en la cadena de entrada.
4. Asegúrese de que los reactivos del ensayo estén cargados.
5. Inicie la cadena de entrada, si hace falta.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- Dispensa 35 µl de muestra y 10 µl de reactivo de pretratamiento en una cubeta e incubá la mezcla durante 2,5 minutos a 37°C.
- Dispensa 250 µl de fase sólida y 100 µl de reactivo Lite e incuba los reactivos durante 7,5 minutos a 37°C.
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua destilada.

Nota Para obtener información detallada sobre el agua destilada, consulte las instrucciones de uso del sistema.

- Dispensa 300 µl tanto de reactivo ácido como de reactivo base para iniciar la reacción de quimioluminiscencia.
- Comunica los resultados según la opción seleccionada, tal como se describe en las instrucciones de uso del sistema.

Existe una relación directa entre la cantidad de cPSA presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (URL) que detecta el sistema.

Preparación del sistema

Asegúrese de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivo primario y auxiliar. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consulte las instrucciones de uso del sistema.

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT



LVMNV#WPNND NIV-01C6971-8102-II

Cargue los cartuchos de reactivo ReadyPack en el área de reactivos primarios utilizando las flechas como guía de colocación. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivo primario para mantener una suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consulte las instrucciones de uso del sistema.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargue ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 en la entrada de reactivos auxiliares.

Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 35 µl de muestra para una sola determinación. Este volumen no incluye el volumen no utilizable en el contenedor de la muestra ni el volumen adicional requerido para realizar pruebas por duplicado o de otro tipo con la misma muestra. Para obtener información detallada sobre la determinación del volumen mínimo necesario, consulte las instrucciones de uso del sistema.

Nota El volumen de muestra necesario para realizar diluciones en el sistema es diferente del volumen de muestra necesario para realizar una única determinación. Para obtener información detallada, consulte *Diluciones*.

Antes de introducir muestras en el sistema, asegúrese de lo siguiente:

- Las muestras no deben contener partículas de fibrina ni de ningún otro material. Extraiga las partículas mediante centrifugación a 1000 x g durante un periodo de entre 15-20 minutos.
- Las muestras no deben contener burbujas.

Estabilidad en el sistema

Los reactivos primarios del ensayo ADVIA Centaur cPSA permanecen estables hasta la fecha de caducidad impresa en la caja si no se han abierto, o durante 28 días si están cargados en el sistema. El reactivo de pretratamiento ADVIA Centaur cPSA permanece estable hasta la fecha de caducidad impresa en la caja si no se ha abierto, o durante 41 días seguidos en el sistema una vez abierto el cartucho de reactivo auxiliar.

Cómo realizar la calibración

Para calibrar el ensayo ADVIA Centaur cPSA, utilice el ADVIA Centaur Calibrator Y. Realice la calibración de la forma indicada en las instrucciones de uso del calibrador.

Frecuencia de la calibración

Calibre el ensayo al finalizar el intervalo de calibración de 28 días.

Adicionalmente, el ensayo ADVIA Centaur cPSA requiere una calibración a dos puntos:

- Al cambiar los números de lote de los cartuchos de reactivo primario.
- Al cambiar componentes del sistema.
- Cuando los resultados del control de calidad quedan repetidamente fuera del intervalo.

Cómo calibrar la curva maestra

El ensayo ADVIA Centaur cPSA requiere calibrar la curva maestra cuando se utiliza un nuevo número de lote de reactivo Lite y fase sólida. Por cada nuevo número de lote de reactivo Lite y fase sólida, utilice el lector de códigos de barras o el teclado para ingresar los valores de curva maestra en el sistema. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre el ingreso de valores de calibración, consulte las instrucciones de uso del sistema.

Cómo realizar el control de calidad

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.



IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT

Para obtener información detallada sobre el ingreso de valores de control de calidad, consulte las instrucciones de uso del sistema.

Para monitorizar el rendimiento del sistema y representar gráficamente tendencias, como requisito mínimo hay que analizar dos niveles de material de control de calidad cada día en el que se analizan muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad al realizar una calibración a dos puntos. Trate todas las muestras de control de calidad igual que las muestras de pacientes.

Para el control de calidad del ensayo ADVIA Centaur cPSA, utilice el material de control de cPSA o uno equivalente. Consulte las etiquetas de los viales de control de calidad para conocer los valores previstos sugeridos.

Adopción de medidas correctivas

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no comunique los resultados. Adopte las siguientes medidas:

- Compruebe que los materiales no hayan caducado.
- Compruebe que se haya realizado el mantenimiento requerido.
- Compruebe que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Vuelva a realizar el ensayo con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, pida ayuda a su proveedor de asistencia técnica o distribuidor local.

Resultados

Cálculo de los resultados

Para obtener información detallada sobre cómo el sistema calcula los resultados, consulte las instrucciones de uso del sistema.

El sistema comunica los resultados de cPSA en suero en ng/ml (unidades comunes) o µg/l (unidades SI) según las unidades que se hayan definido al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 ng/ml = 1 µg/l.

Diluciones

El volumen de muestra necesario para realizar diluciones en el sistema es diferente del volumen de muestra necesario para realizar una única determinación. Consulte la información siguiente para conocer el volumen de muestra necesario para realizar diluciones en el sistema:

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	75
1:5	30

La información siguiente es para diluciones:

- Las muestras de suero con niveles de cPSA superiores a 100 ng/ml (100 µg/l) deben diluirse y volver a analizarse para obtener resultados precisos.
- Las muestras de pacientes puede diluirlas automáticamente el sistema o pueden prepararse manualmente.
- Para las diluciones automáticas, asegúrese de que haya ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 cargado y configure los parámetros del sistema de la forma siguiente:

Punto de dilución: ≤ 100 ng/ml (100 µg/l)

Factor de dilución: 2, 5

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

ORIGINAL



II-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT

Para obtener información detallada sobre diluciones automáticas, consulte las instrucciones de uso del sistema.

- Diluya manualmente las muestras de pacientes cuando los resultados superen la linealidad del ensayo con dilución automática, o cuando el protocolo del laboratorio requiera dilución manual.
- Utilice multidiluyente 2 para diluir manualmente muestras de pacientes, y a continuación cargue la muestra diluida en el soporte de muestras, en sustitución de la muestra sin diluir.
- Asegúrese de que los resultados se corrijan matemáticamente para la dilución. Si se ingresa un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calcula automáticamente el resultado.

Interpretación de los resultados

Los resultados de este ensayo deben interpretarse siempre junto con la anamnesis del paciente, el cuadro clínico y otros resultados.

Limitaciones



ADVERTENCIA

No se debe predecir la recidiva de la enfermedad basándose únicamente en valores de cPSA en serie.

Nota

No interprete los niveles de cPSA como una evidencia absoluta de la presencia o la ausencia de patología maligna. Antes de recibir tratamiento, los pacientes con carcinoma de próstata confirmado tienen con frecuencia niveles de cPSA dentro del intervalo observado en personas sanas, y en pacientes con patologías no malignas pueden observarse niveles elevados de cPSA. Las mediciones de cPSA siempre deben utilizarse en conjunción con otros procedimientos diagnósticos, incluida la información procedente de la evaluación clínica del paciente.

La concentración de cPSA en una muestra concreta puede variar según los ensayos de diferentes fabricantes debido a diferencias en los métodos de ensayo, la calibración y la especificidad del reactivo. La determinación del cPSA con ensayos de diferentes fabricantes variará en función del método de estandarización y la especificidad de los anticuerpos¹⁶.

Los pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento con antiandrógenos y agonistas y antagonistas de la LHRH pueden mostrar niveles notablemente reducidos de cPSA. Deben interpretarse con cuidado los valores en estas personas.

La concentración de cPSA en una muestra dada puede variar según los ensayos de diferentes fabricantes debido a las diferencias en los métodos de ensayo, la calibración y la especificidad del reactivo¹⁶. Por tanto, es importante utilizar los valores específicos de cada ensayo para evaluar los resultados de los controles de calidad.

Los anticuerpos heterófilos en el suero humano pueden reaccionar con inmunoglobulinas reactivas e interferir con los inmunoensayos *in vitro*¹⁷. Los pacientes expuestos de forma rutinaria a animales o a productos derivados del suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y pueden producir valores anómalos. Es posible que haga falta información adicional para realizar el diagnóstico.

Valores previstos

En el gráfico siguiente se muestra la distribución de ACS:180 cPSA en 199 varones aparentemente sanos con edades de entre 42-92 años. Los valores de PSA tienden a aumentar con la edad.

Blog. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

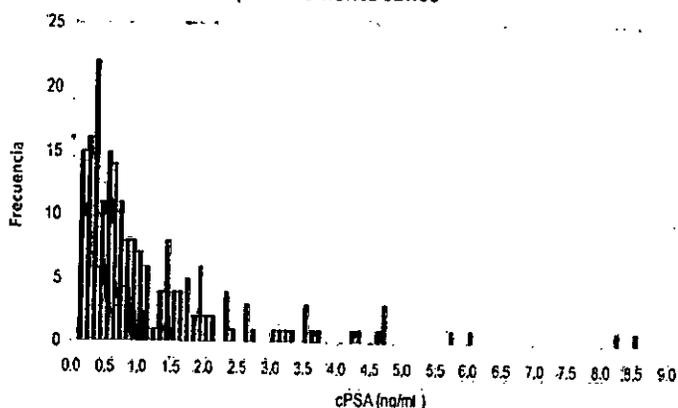
cPSA

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES y ADVA Centra



IF-2018-17655310-A-PN-DNPM#AVMATA

Distribución del cPSA en varones aparentemente sanos



Valores previstos en la detección del cáncer de próstata

Las tablas siguientes se elaboraron mediante 504 muestras de hombres de a partir de 50 años de edad. Las muestras proceden de 5 centros clínicos en los Estados Unidos continentales. La frecuencia de la enfermedad en esta cohorte fue de 45,5%. Las tablas 1 y 2 presentan el riesgo de detectar cáncer de próstata con una biopsia por sextantes guiada por ultrasonidos de más de seis núcleos. Este riesgo se estratifica por valores de cPSA. La tabla 1 presenta el riesgo en hombres cuyo tacto rectal no produjo sospechas de cáncer (tacto rectal negativo). La tabla 2 presenta el riesgo en hombres cuyo tacto rectal produjo sospechas de cáncer (tacto rectal positivo).

Tabla 1 Probabilidad de biopsia positiva con tacto rectal negativo

cPSA (ng/ml)	N	N Cánceres	Riesgo (%)	Intervalo de confianza de 95%	
< 3,6	147	40	27,2	20,8	35,1
3,6-5,0	89	35	39,3	30,2	50,2
> 5,0	119	61	51,3	42,7	60,5

La probabilidad de resultados positivos de biopsia con solo tacto rectal negativo es de 38,3% (136/355; IC 95% 33,5%-43,6%).

Tabla 2 Probabilidad de biopsia positiva con tacto rectal positivo

cPSA (ng/ml)	N	N Cánceres	Riesgo (%)	Intervalo de confianza de 95%	
< 3,6	70	37	52,9	41,9	64,9
3,6-5,0	29	17	58,6	42,3	76,5
> 5,0	50	39	78,0	66,3	88,5

La probabilidad de resultados positivos de biopsia con solo tacto rectal positivo es de 62,4% (93/149; IC 95% 54,8%-70,2%).

Igual que con todos los ensayos para diagnóstico *in vitro*, cada laboratorio debe determinar su(s) propio(s) intervalos(s) de referencia para la evaluación diagnóstica de los resultados de los pacientes¹⁸.



LVMNV#WJND-NIV-0165591-810Z-II

Características de funcionamiento

Intervalo de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur cPSA mide el antígeno prostático específico en complejo desde 0,03–100 ng/ml (µg/l).

Especificidad

No se conocen reactantes cruzados para el cPSA.

Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur cPSA mide concentraciones de cPSA de hasta 100 ng/ml (100 µg/l) con una concentración detectable mínima (sensibilidad analítica) de 0,03 ng/ml (0,03 µg/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de cPSA que corresponde a las URL que son dos desviaciones estándar mayores que las URL medias de 20 determinaciones repetidas del patrón cero de cPSA.

Precisión

Se analizaron seis muestras 3 veces en 8 series, en 4 sistemas (n = 24 por cada muestra) en un periodo de 3 días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (ng/ml)	Media (µg/l)	% de CV intraserie	% de CV entre series	% de CV total
3,61	3,61	2,0	1,7	2,6
4,22	4,22	2,7	0,8	2,8
12,35	12,35	2,4	1,5	2,9
16,70	16,70	2,5	0,7	3,0
65,49	65,49	2,2	1,2	3,5
80,13	80,13	3,3	0,0	3,5

Comparación Exactitud/Método

En 279 muestras en el intervalo de entre 0,09–84,80 ng/ml (0,09–84,80 µg/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur cPSA y el ensayo ACS:180 cPSA se describe mediante la ecuación de comparación de métodos de Deming:

$$\text{ADVIA Centaur cPSA} = 0,96 (\text{ACS:180 cPSA}) - 0,13 \text{ ng/ml}$$

$$\text{Coeficiente de correlación } (r) = 0,992$$

Estadísticas de comparación de métodos de Deming

	Coeficiente	Error estándar	IC 95%
Intersección	-0,1341	0,1997	-0,5272–0,2591
Pendiente	0,9615	0,0071	0,9475–0,9755

Interferencias

Las muestras de suero . . .	Muestran un cambio \leq 5% en resultados de hasta . . .
hemolizado	500 mg/dl de hemoglobina
lipémico	1000 mg/dl de triglicéridos
ictérico	40 mg/dl de bilirrubina
suero proteinémico	12,5 g/dl de proteína

cPSA

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES ORIGINAL



IF-2018-17655310-APN-DNPN#ANMAT

Se analizó la interferencia potencial de los agentes quimioterapéuticos, los fármacos terapéuticos y los antígenos marcadores tumorales, añadiendo estas sustancias a mezclas de suero que contenían cPSA en el intervalo de 1,2-4,8 ng/ml (1,2-4,8 µg/l). A continuación se determinó el nivel de cPSA en cada una de estas mezclas mediante el ensayo ACS:180 cPSA y se normalizó al nivel sin los fármacos o el antígeno respectivos.

Sustancia	Cantidad añadida (µg/ml)	% de recuperación medio (adición/control x 100)
Ciclofosfamida	700	100
Clorhidrato de doxorubicina	51,8	101,8
Metotrexato	22,72	89,4
Acetato de megestrol	39,6	102,9
Diétilstilbestrol	5,0	96,6
Leuprolida (LUPRON)	15,0	100,8
Fosfato de estramustina	81,7	101,2
Flutamida (Eulexin)	10,0	100,4
Finasterida (Proscar)	0,37	99,1
Mesilato de doxazosina (Cardura)	0,8	100

Las pruebas de interferencia se determinaron de conformidad con el documento EP7-A del CLSI¹⁹.



PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES
Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

II-2018-1765310-ANM#LAWMNV#WdND-NaV-01CS9L1-91Z-II
Recuperación de la dilución

Se diluyeron seis muestras de suero humano en el intervalo de 11,27-45,96 ng/ml (11,27-45,96 µg/l) de cPSA 1:2, 1:5 y 1:8 con multidiluyente 2, y se sometieron a ensayo para recuperación y paralelismo. Las recuperaciones oscilaron entre 89,9-111,5% con una media de 101,6%.

Muestra	Dilución	Observada (ng/ml)	Prevista (ng/ml)	Observada (µg/l)	Prevista (µg/l)	% de recuperación
1	—	19,37		19,37		
	1:2	9,44	9,69	9,44	9,69	97,5
	1:5	3,77	3,87	3,77	3,87	97,3
	1:8	2,47	2,42	2,47	2,42	102,0
	Media					98,9
2	—	45,96		45,96		
	1:2	25,02	22,98	25,02	22,98	108,9
	1:5	10,25	9,19	10,25	9,19	111,5
	1:8	6,28	5,75	6,28	5,75	109,3
	Media					109,9
3	—	17,02		17,02		
	1:2	9,07	8,51	9,07	8,51	106,6
	1:5	3,39	3,40	3,39	3,40	99,6
	1:8	2,17	2,13	2,17	2,13	102,0
	Media					102,7
4	—	11,27		11,27		
	1:2	6,01	5,64	6,01	5,64	106,7
	1:5	2,34	2,25	2,34	2,25	103,8
	1:8	1,46	1,41	1,46	1,41	103,6
	Media					104,7
5	—	16,98		16,98		
	1:2	8,81	8,49	8,81	8,49	103,8
	1:5	3,21	3,40	3,21	3,40	94,5
	1:8	2,12	2,12	2,12	2,12	99,9
	Media					99,4
6	—	14,91		14,91		
	1:2	7,28	7,46	7,28	7,46	97,7
	1:5	2,68	2,98	2,68	2,98	89,9
	1:8	1,77	1,86	1,77	1,86	95,0
	Media					94,2
Media					101,6	

cPSA

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

Siemens Healthineers y ADVIA, Centaur



IVMNV#JWPNF-NB-A-PN-DNPM#ANMAT
IE-2018-17655310-A-PN-DNPM#ANMAT

Recuperación de cantidades añadidas

Se añadieron varias cantidades de cPSA a seis muestras de suero con niveles de cPSA endógenos que oscilaban entre < 0,03–0,04 ng/ml (< 0,03–0,04 µg/l). La cantidad de cPSA que se añadió oscilaba entre 8,91–24,66 ng/ml (8,91–24,66 µg/l). Al compararse con el valor previsto, los valores medidos (recuperados) de cPSA eran de un 97,8% en promedio, con un intervalo de entre 89,2–107,8%.

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Observada (ng/ml)	Cantidad añadida (µg/l)	Observada (µg/l)	% de recuperación
1	—	< 0,03	—	< 0,03	
	8,91	8,64	8,91	8,64	97,0
	16,22	15,67	16,22	15,67	96,4
	24,66	23,82	24,66	23,82	96,6
	Media				96,7
2	—	< 0,03	—	< 0,03	
	8,91	8,44	8,91	8,44	94,6
	16,22	15,01	16,22	15,01	92,5
	24,66	21,98	24,66	21,98	89,2
	Media				92,1
3	—	< 0,03	—	< 0,03	
	8,91	8,75	8,91	8,75	98,2
	16,22	15,67	16,22	15,67	96,6
	24,66	22,78	24,66	22,78	92,4
	Media				95,7
4	—	0,04	—	0,04	
	8,91	9,48	8,91	9,48	106,0
	16,22	16,77	16,22	16,77	103,2
	24,66	24,52	24,66	24,52	99,3
	Media				102,8
5	—	< 0,03	—	< 0,03	
	8,91	8,65	8,91	8,65	97,1
	16,22	16,16	16,22	16,16	99,6
	24,66	23,19	24,66	23,19	94,0
	Media				96,9
6	—	< 0,03	—	< 0,03	
	8,91	9,33	8,91	9,33	104,7
	16,22	17,49	16,22	17,49	107,8
	24,66	23,47	24,66	23,47	95,2
	Media				102,5
Media					97,8



LN#2018-17655910-APP-DNPM#ANMAT

Efecto prozona por dosis elevadas

En el ensayo ADVIA Centaur cPSA, las muestras de pacientes a las que se han añadido niveles de cPSA de hasta 8000 ng/ml (8000 µg/l) no muestran una disminución paradójica de las URL (efecto prozona por dosis elevadas).

Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur cPSA puede contrastarse con una norma interna que utiliza PSA-ACT altamente purificado. Los valores asignados a los calibradores y los intervalos de los controles pueden contrastarse con esta estandarización.

Resolución de problemas

Si observa una baja reproducibilidad de los valores de cPSA con niveles bajos o si no está satisfecho con los resultados del ensayo, se recomienda lo siguiente:

- Asegúrese de que los números de lote y las fechas de caducidad de los lotes de calibrador y reactivo del ensayo coincidan con los que se hayan ingresado en el sistema.
- Asegúrese de que los calibradores, los materiales de control de calidad y los reactivos del ensayo se hayan preparado de conformidad con los procedimientos recomendados.
- Asegúrese de que se sigan los procedimientos recomendados de recogida y manipulación de muestras.
- Asegúrese de que se sigan los procedimientos recomendados de limpieza del sistema.
- Asegúrese de que se utilice agua destilada de tipo II al utilizar el sistema.

Nota Para obtener información detallada sobre el agua destilada, consulte las instrucciones de uso del sistema.

- Examine visualmente la aguja y el tubo en búsqueda de obstrucciones, fugas y deformidades tales como zonas pellizcadas o encrepadas.
- Adopte medidas correctoras adicionales de acuerdo con los procedimientos de laboratorio establecidos.
- calibre el sistema con reactivos, calibradores y muestras de control de calidad nuevos.
- Póngase en contacto con su proveedor de asistencia técnica o distribuidor local para obtener asistencia técnica.

Asistencia técnica

Para obtener asistencia, no dude en ponerse en contacto con su distribuidor o proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. Watt K, Lee P-J, M'Timkulu T, et al. Human prostate specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci.* 1986;83:3166-70.
2. Christensson A, Laurell C-B, Lilja H. Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem.* 1990; 194:755-63.
3. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. *Urol C Clin North Am.* 1993;20:681-686.
4. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate specific antigen and the human kalikrein gene family: a new era. *Urol.* 1995;49:729-44.
5. Lilja H, Christensson A, Matikainen M-T, et al. Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 1991;37:1618-25.



IF-2018-17655310-A-PN-DNPM#ANMAT

6. Stenman UH, 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. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology.* 1998;52(3):372-378.
8. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol.* 2000;163:1476-1480.
9. Okegawa T, Noda H, Nutahara K, Higashihara E. Comparison of two investigational assays for the complexed prostate-specific antigen in total prostate-specific antigen between 4.0 and 10.0 ng/mL. *Urology.* 2000;55(5):700-704.
10. Mitchell ID, Croal BL, Dickie A, Cohen NP, Ross I. A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol.* 2001;165(5):1549-1553.
11. Miller MC, O'Dowd GJ, Partin AW, Veltri RW. Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer: Impact of changing demographics. *Urology.* 2001;57:1105-1111.
12. Okihara K, Cheli CD, Partin AW. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol.* 2002;167:2017-2024.
13. Stamey TA and Yemoto CE. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: Relationship to transition zone volume. *J Urol.* 2000;163:119-126.
14. Filella X, Alcover J, Molina R, Corral JM, Carretero P, Ballesta AM. Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Prostate.* 2000;42:181-185.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
16. 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.
17. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988;34:27-33.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS document EP7-A2.

10629885 ES Rev. N. 2014-08
 Biol. Ignacio Oscar Fresco
 M.B. 10/2005
 Director Técnico
 Siemens Healthcare S.

LVWNV#WJNCG-NJY-01ES99LI-8102-JI

Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro	REF	Número de referencia
	Fabricante legal		Representante autorizado en la Unión Europea
	Símbolo de la CE		Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Arriba
	Fecha de caducidad		Contiene material para (n) pruebas
	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado <i>Preparación de los reactivos</i> en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
	Definición de curva maestra		Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
	Detalles del lote		Punto verde
	Reciclar		Imprimido con tinta de soja



Marcas comerciales

ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS180 son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,609,822; 5,788,928

Made in: USA.

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA



Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QB

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: 49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-17655310-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 20 de Abril de 2018

Referencia: 1-47-3110-3367-17-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.20 15:49:20 -0300

Mariela Garcia
Jefe II
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.20 15:49:24 -0300