

1. Uso previsto

El test NADAL® PSA es un inmunoensayo visual rápido para la detección semicuantitativa preliminar del antígeno prostático específico (PSA) en muestras humanas de suero, plasma o sangre completa con un punto de corte de 4 ng/ml. El test detecta PSA total (tPSA). Esta prueba sirve de ayuda en el diagnóstico del cáncer prostático por parte de usuarios profesionales, ya que un nivel elevado de PSA indica normalmente un incremento del riesgo de cáncer de próstata.

2. Introducción y significado clínico

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más frecuente en el varón y la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en países como Alemania. La incidencia estandarizada por edad del cáncer de próstata difiere a lo largo del mundo. En Europa la incidencia disminuye de Norte a Sur. En EE.UU. la mayor incidencia de cáncer de próstata se da, especialmente, entre varones afroamericanos. La incidencia se incrementa drásticamente a partir de los 40 años de edad, llegando a afectar al 50% de los varones de más de 70 años. La introducción del antígeno específico prostático (PSA) como marcador tumoral ha producido un aumento significativo de la detección de carcinomas prostáticos, especialmente en las etapas tempranas. Desde un punto de vista biológico, el PSA es una proteína de 33 kDa que se sintetiza en la glándula prostática. Funciona como una serín proteasa y sirve para licuar el fluido seminal. Está presente en los tejidos prostáticos hiperplásticos benignos y malignos, así como en el cáncer metastático de próstata y en el fluido seminal. Se observa un aumento en la concentración sérica en pacientes con hipertrofia prostática benigna (BPH), así como en pacientes con cáncer de próstata, pero raramente en individuos sanos. El PSA está prácticamente ausente en el suero de las mujeres sanas. La concentración de PSA en el suero o plasma de individuos sanos debe estar por debajo de 4 ng/ml. Si la integridad estructural de la próstata se ve alterada y/o el tamaño de la glándula aumenta, la cantidad de PSA en la sangre/suero/plasma puede aumentar, alcanzando niveles por encima de 200 ng/ml. Ante un punto de corte de 4 ng/ml de PSA, se recomienda realizar otros análisis médicos, aunque en un intervalo de concentración de 4-10 ng/ml de PSA los elevados niveles no suelen estar causados por cáncer, sino por otros factores, como la hiperplasia prostática benigna o prostatitis. Las concentraciones de PSA >10 ng/ml indican claramente la presencia de cáncer de próstata. Aunque en la literatura se ha discutido sobre una variación específica del punto de corte en función de la edad o del grupo étnico, el valor de PSA generalmente aceptado que se suele tomar como referencia en los exámenes de pacientes es 4 ng/ml.

3. Principio del test

El test NADAL® PSA permite la detección de antígenos prostáticos específicos mediante la interpretación visual del desarrollo del color en la tira de test interna. Los anticuerpos anti-PSA se inmovilizan en la región de la línea de test de la membrana. Durante la prueba, la muestra reacciona con otros anticuerpos anti-PSA conjugados con partículas coloreadas y que recubren la almohadilla para la muestra de la tira de test interna. La mezcla migra entonces a través de la membrana por acción capilar e interactúa con los reactivos de la membrana. Si la concentración de PSA en la muestra es

≥ 4 ng/ml, aparece una línea coloreada en la región de test de la membrana. La línea de referencia (R) debe aparecer independientemente de la presencia de PSA. Ante concentraciones de PSA de alrededor de 10 ng/ml, la intensidad de la línea de test (T) y la de la línea de referencia (R) pueden permitir una estimación semicuantitativa del nivel de PSA.

La aparición de una línea coloreada en la región de control (C) sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido suficiente y que la membrana ha reaccionado correctamente.

4. Reactivos y materiales provistos

- 20 casetes de test NADAL® PSA (con pipetas desechables incluidas).
- 1 búfer
- 1 manual de instrucciones

5. Materiales adicionales

- Cronómetro
- Recipiente para la recolección de la muestra
- Centrifugadora (sólo para suero/plasma)
- Lancetas (sólo para sangre completa por punción digital)

6. Almacenamiento y conservación

Almacene el dispositivo de test a 2-30°C hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Mantenga el dispositivo en dicho envase sellado hasta su utilización. No congele los test. Proteja los componentes del test de su posible contaminación. No utilice el test si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo dispensado, contenedores o reactivos puede producir resultados falsos.

7. Advertencias y precauciones

- Sólo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento del test antes de comenzar la prueba.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No debe utilizar el dispositivo si el envase está dañado.
- No reutilice los test.
- No añada la muestra al área de reacción (región de resultados).
- Evite tocar el área de reacción (región de resultados), a fin de evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo recipiente para cada una.
- No intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits.
- No coma, beba o fume durante la manipulación de las muestras y la realización del test.
- Utilice ropa protectora, como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección, mientras manipule las muestras.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos, y las directrices estándar para la eliminación de las muestras.
- Este test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de

los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patogénicos transmisibles. Por eso, se recomienda tratar este producto como potencialmente infeccioso y seguir las precauciones habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).

- La humedad y la temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

8. Recolección de muestras y preparación

- El test NADAL® PSA está indicado para el uso con muestras humanas de suero, plasma o sangre completa.
- La ingestión de finasterida (inhibidor 5-alpha-reductasa) reduce la concentración de PSA hasta un máximo del 50%. Esto debe tomarse en consideración en la interpretación de los resultados.
- Son varios los factores que pueden incrementar el nivel de PSA, por lo que se deben evitar durante los intervalos siguientes antes de la recolección de la muestra. Informe adecuadamente a sus pacientes acerca de esta cuestión:
 - Ciclismo: 24 horas antes de la recolección de la muestra.
 - Actividades sexuales (eyaculación): 24-48 horas antes de la recolección de la muestra.
 - Manipulación de la próstata en exámenes médicos. Se recomiendan los siguientes intervalos antes de la recolección de la muestra:

Examen	Intervalo
Biopsia prostática	> 6 semanas
Resección transuretral de la próstata	> 6 semanas
Ultrasonido transrectal prostático	> 1 semana
Cistoscopia rígida	> 1 semana
Exámen rectal digital	3 días - 1 semana
Masaje prostático	> 1 semana

- Para la preparación de las muestras de plasma o de sangre completa venosa, utilice recipientes con anticoagulantes como EDTA, citrato o heparina. Con este test, se recomienda utilizar solo muestras claras, no hemolizadas. El suero o plasma se debe separar lo antes posible para evitar la hemólisis.
- Realice el test inmediatamente después de recolectar las muestras. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Las muestras de suero y plasma se pueden almacenar a 2-8°C hasta 3 días. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe congelarlas a -20°C. La sangre completa recolectada por punción venosa se debe almacenar a 2-8°C, siempre que el test se realice en los 2 días siguientes a la recolección. No congele las muestras de sangre completa. La sangre completa recolectada por punción digital se debe analizar inmediatamente.
- Lleve las muestras a temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Si se han congelado las muestras, debe descongelarlas y mezclarlas bien antes de realizar la prueba. Evite congelar y descongelar repetidamente las muestras.

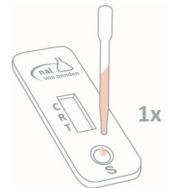
- Si se van a transportar las muestras, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones estatutarias para el transporte de agentes etiológicos.
- Las muestras ictericas, lipémicas, hemolizadas y contaminadas pueden causar resultados erróneos.

9. Procedimiento del test

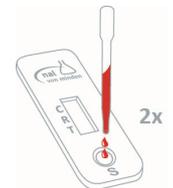
Lleve los test, las muestras, el búfer y/o los controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de su uso. No abra el envase sellado hasta que esté listo para realizar el ensayo.

1. Retire el casete de test de su envase sellado y sitúelo sobre una superficie limpia y plana. Etiquete el casete de test con una identificación de paciente o de control. Los mejores resultados se obtendrán si la prueba se realiza en la hora siguiente a la apertura del envase.

2. **a) Para muestras de suero o plasma:** Sujete verticalmente la pipeta desechable suministrada y transfiera 1 gota de suero/plasma al pocillo de muestra (S) del casete de test.



2. **b) Para muestras de sangre por punción venosa:** Sujete verticalmente la pipeta desechable suministrada y transfiera 2 gotas de sangre completa al pocillo de la muestra (S) del casete de test.



2. **c) Para las muestras de sangre completa por punción digital:** Deje caer 2 gotas de sangre completa desde la punta del dedo en el centro del pocillo de la muestra (S) del casete de test.



Evite la formación de burbujas en el pocillo de la muestra (S) y no añada la solución al área de resultados.

Una vez que el ensayo empiece a funcionar, observará un líquido coloreado que migra a lo largo de la membrana.

3. Añada 1 gota de búfer al pocillo de la muestra (S). A continuación, active el cronómetro.
4. Espere a que aparezca la línea/s coloreada/s. Lea el resultado del test a los 5 minutos. No interprete los resultados después de 10 minutos.



10. Interpretación del resultado

Positivo

Aparecen tres líneas coloreadas en la membrana. Una de ellas aparece en la región de control (C) y las otras dos aparecen respectivamente en las regiones de test (T) y de referencia (R).

- Si la intensidad del color de la línea de test (T) es más débil que la línea de referencia (R), esto indica que el nivel de PSA está entre 4 ng/ml y 10 ng/ml.



- Si la intensidad del color de la línea de test (T) es igual o similar a la de referencia (R), esto indica un nivel de PSA de aproximadamente 10 ng/ml.
- Si el color de la línea de test (T) es más intenso que el de la línea de referencia (R), esto indica un nivel de PSA por encima de 10 ng/ml.

Negativo

Aparecen dos líneas coloreadas en la membrana. Una de ellas aparece en el área de control (C) y la otra en el área de referencia (R). No aparece ninguna línea coloreada en el área de test (T). Este resultado indica que la concentración de PSA en la muestra es menor de 4 ng/ml.

No válido

La línea de control (C) y/o la línea de referencia (R) no aparecen. Si no aparecen estas dos líneas dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test no son válidos y deben descartarse. Si esto ocurre, revise el procedimiento y repita la prueba con un nuevo casete de test. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.

Nota:

- Ante una concentración del punto de corte de 4 ng/ml, la intensidad del color de la línea de test (T) es débil. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de test (T) se debe considerar positiva.
- Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control, son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

11. Control de calidad

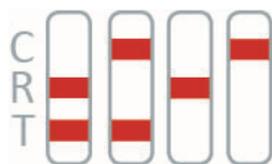
El casete contiene un control interno del procedimiento:

La línea coloreada que aparece en la región de control (C) se considera un control interno del procedimiento. Esta línea confirma que el volumen de muestra ha sido suficiente, que la membrana ha reaccionado correctamente y que la técnica del procedimiento ha sido adecuada.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BLP)* recomiendan el uso de materiales de control para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

12. Limitaciones

- El test NADAL® PSA sólo es apto para el uso de diagnóstico *in-vitro* y se debe utilizar únicamente para la detección semicuantitativa de PSA en muestras humanas de suero, plasma o sangre completa.
- El test NADAL® PSA sólo indica la presencia de PSA en la muestra y no se debe tomar como único criterio para el



diagnóstico del cáncer de próstata. Este test sólo se destina al uso como ayuda en el diagnóstico de cáncer de próstata, puesto que los niveles elevados de PSA son sólo un indicador de un aumento del riesgo de cáncer de próstata.

- Un número significativo de pacientes con BPH (aprox. 15%) y menos del 1% de individuos sanos muestran niveles elevados de PSA. Como con todos los test de este tipo, un diagnóstico sólo puede ser confirmado por un médico, tras evaluar todos los hallazgos clínicos y de laboratorio.
- El punto de corte de 4 ng/ml es ampliamente aceptado; sin embargo, se han discutido las modificaciones específicas en función de la edad y el grupo étnico. Antes de utilizar el ensayo, asegúrese de que 4 ng/ml es un punto de corte apropiado para su propósito, ya que, p. ej. para individuos de menos de 45 años este punto de corte puede ser demasiado alto.
- Se recomienda comprobar los niveles de PSA a intervalos regulares, incluso ante resultados negativos.
- No se debe utilizar el test para controlar los niveles de PSA después de una prostatectomía, puesto que los niveles esperados son demasiado bajos para ser detectados con el test.
- Las intensidades de la línea no se deben utilizar para cuantificar las concentraciones de PSA. Los resultados del test son semicuantitativos y sólo permiten realizar una estimación aproximada del rango de concentración de ≥ 4 ng/ml y < 10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, > 10 ng/ml. Esta resolución no es suficiente para controlar el aumento de la concentración de PSA a lo largo del tiempo.
- Los resultados negativos no se deben tomar como criterio para excluir el riesgo de cáncer de próstata, ya que, algunos tumores no producen niveles elevados de PSA. Por esta razón, el test no se destina a sustituir los exámenes diagnósticos convencionales, sino a complementarlos. De esta forma, el test de PSA aumenta la detección del cáncer de próstata en sus etapas tempranas.
- Las concentraciones de PSA pueden ser elevadas o disminuir según las condiciones indicadas en el punto 8 'Recolección de muestras y preparación'. Estas condiciones se deben tener en cuenta al hacer el diagnóstico.
- Puede resultar útil realizar pruebas adicionales (p.ej. test cuantitativo de PSA, densidad de PSA, velocidad o tasa de PSA libre y complejo, estudios de imágenes de la próstata) para decidir qué medidas se deben tomar para pacientes con resultados positivos.
- El test detecta de forma fiable 4 ng/ml mediante la aparición de una línea débil de test (T). Para garantizar la formación de líneas de test fiables a 4 ng/ml, no se puede excluir que, ocasionalmente, se puedan detectar concentraciones ligeramente por debajo de 4 ng/ml con líneas muy débiles.
- Las muestras de pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales de ratón para el diagnóstico de propuestas terapéuticas pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Estas muestras pueden mostrar valores elevados o reducidos cuando se analizan con kits de test que utilizan anticuerpos monoclonales de ratón.

13. Características del rendimiento

Calibración

Este test ha sido calibrado contra el estándar internacional de la OMS (antígeno prostático específico libre, código NIBSC: 96/668).

Rendimiento clínico

Se determinaron 244 muestras positivas (PSA \geq 4 ng/ml) y 361 muestras negativas (PSA < 4 ng/ml) con un EIA y se analizaron con el test NADAL® PSA. El rendimiento diagnóstico relativo para el punto de corte de 4 ng/ml se resume en la siguiente tabla:

Comparación entre el test NADAL® PSA y el EIA

Test		EIA		Total
		+	-	
NADAL®	+	241	5	246
	-	3	356	359
PSA	Total	244	361	605

Sensibilidad relativa: 98,8% (97,3%-100,0%)

Especificidad relativa: 98,6% (97,6%-100,0%)

Concordancia general: 98,7% (98,7%-98,8%)

Para la precisión de la estimación semicuantitativa de los intervalos de concentración se obtuvieron los siguientes resultados:

Test	Intervalo de concentración [ng/ml]	EIA			Total
		<4	4-10	>10	
NADAL®	<4	356	3	0	359
	4-10	5	86	3	94
	>10	0	4	148	152
	Total	361	93	151	605

Concordancia (<4): 98,6%

Concordancia (4-10): 92,5%

Concordancia (>10): 98,0%

Pruebas de interferencia

Las siguientes sustancias no mostraron interferencias con el test a las concentraciones indicadas:

Ácido ascórbico, ácido gentsíco, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, cafeína, ácido úrico (cada 20 mg/dl), hemoglobina (1.000 mg/dl), ácido oxálico (60 mg/dl), bilirrubina (1000 mg/dl), triglicéridos (3.000 mg/dl).

Variabilidad inter e intralote

Se determinaron correctamente las concentraciones de PSA de 0, 2, 4, 10 y 20 ng/ml en >99,9% al analizarse una determinación de 10 veces con 3 lotes independientes.

14. Referencias

- Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem* 38: 633-651
- Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? *N Engl J Med* 350(22): 2292-2294
- Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. *Postgrad Med J* (78) 646-650
- Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* (38) 188-216
- Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Europ J Cancer* (49) 1374-1403

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 MP