

Proteínas de Bence Jones

Estudio Multicéntrico Resultados - 2002/2003

Reuniones: 2/4/03 - Barcelona
 26/3/03 - Madrid



Preparada por: Salvador Portas y Leonardo Massaro
Presentada por: Salvador Portas

- Con estas iniciativas se ha pretendido evidenciar las problemáticas relativas a la determinación de la **proteinuria de Bence Jones (BJP)** para, partiendo de su constatación, avanzar en la uniformización y estandarización de esta determinación.
- El espíritu de las reuniones es el de favorecer el intercambio entre los participantes de sus conocimientos, experiencias, opiniones y necesidades, que son variables en función de sus distintas realidades operativas.
- Como un primer objetivo concreto sería deseable llegar a conseguir que, con independencia del método o protocolo empleado, **una misma muestra resultase "BJP positiva o negativa" en todos los laboratorios.**

- El método empleado para avanzar en la consecución de los objetivos antes detallados, en concreto la estandarización, es proceder a una **experimentación multicéntrica** que permita la **comparación de las características reales de los distintos métodos empleados en la rutina cotidiana**.
- La experimentación es seguida por **reuniones periódicas de coordinación**, en forma de mesa redonda, donde se analizan los resultados obtenidos, se extraen y formalizan las conclusiones pertinentes y se establece el programa de trabajo para sucesivas experimentaciones.
- Para iniciar la experimentación se ha propuesto el **estudio de la sensibilidad y reproducibilidad (precisión) de los distintos métodos empleados en rutina**, procediendo al análisis de varias muestras BJP positivas con concentraciones cercanas a los límites de detección de las distintas metódicas.

- Las cuatro muestras distribuidas son las empleadas con anterioridad en los multicéntricos italianos, al objeto de así poder aprovechar la experiencia allí adquirida:
 - **BJP Kappa "A1"** concentración orientativa: 1.7 mg/dl = 17 mg/l
 - **BJP Kappa "A"** concentración orientativa: 0.6 mg/dl = 6 mg/l
 - **BJP Lambda "A1"** concentración orientativa: 1.7 mg/dl = 17 mg/l
 - **BJP Lambda "A"** concentración orientativa: 0.6 mg/dl = 6 mg/l

- Los participantes han procedido a determinar la presencia de BJP en las muestras, con todos los métodos empleados en rutina. A señalar que, como situación ideal, todas las muestras hubiesen debido dar un resultado BJP positivo.

- Los resultados se han interpretado (clasificado) en términos de positivo/negativo:
 - en las técnicas electroforéticas (electroforesis e IFE) se ha tomado como positividad la observación de una "banda sospechosa", por débil que fuese
 - en las técnicas inmunológicas (nefelometría) se ha tomado como positividad un "valor" claramente distinto de cero o superior al rango de ensayo

- **Participantes en el estudio: 24 laboratorios**
 - Zona "Centro": 13 laboratorios
 - Catalunya: 6 laboratorios
 - Otros: 5 laboratorios (Bilbao, Canarias y "Levante")

- **Núm. total de determinaciones: 492 test**
 - Electroforesis: 54 test (12 labs.)
 - Inmunofijación: 142 test
 - as. anti CLT: 74 test (15 labs.)
 - as. anti CLL: 68 test (13 labs.)
 - Nefelometría: 204 test
 - as. anti CLT: 117 test (16 labs.)
 - as. anti CLL: 87 test (12 labs.)
 - Proteínas Totales: 92 test (12 labs.)

Método		Electroforesis	Imunofijación as. anti CLT	Imunofijación as. anti CLL	Nefelometría as. anti CLT	Nefelometría as. anti CLL	TOTAL
Laboratorios		12	15	13	16	12	24
Test efectuados		54	74	68	117	87	400
Lambda A1 1,7 mg/dl	pos.	0	3	3	16	21	43
	neg.	14	16	15	15	0	60
		100%	84%	83%	48%	0%	58%
Lambda A 0,6 mg/dl	pos.	0	0	0	16	16	32
	neg.	13	18	16	12	6	65
		100%	100%	100%	43%	27%	67%
Kappa A1 1,7 mg/dl	pos.	1	5	1	23	22	52
	neg.	13	14	17	8	0	52
		93%	74%	94%	26%	0%	50%
Kappa A 0,6 mg/dl	pos.	1	1	0	4	17	23
	neg.	12	17	16	23	5	73
		92%	94%	100%	85%	23%	76%
TOTAL	pos.	2	9	4	59	76	150
	neg.	52	65	64	58	11	250
		96%	88%	94%	50%	13%	63%

Abreviaturas:

as. = antisuero

CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales

CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo

neg. = negativo

Método		Electroforesis	
Laboratorios		12	
Test efectuados		54	
Lambda A1	pos.	0	
1,7 mg/dl	neg.	14	100%
Lambda A	pos.	0	
0,6 mg/dl	neg.	13	100%
Kappa A1	pos.	1	
1,7 mg/dl	neg.	13	93%
Kappa A	pos.	1	
0,6 mg/dl	neg.	12	92%
TOTAL	pos.	2	
	neg.	52	96%

Abreviaturas:

as. = antisuero

CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales

CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo

neg. = negativo

Método		Electroforesis
Laboratorios		12
Test efectuados		54
Lambda A1 1,7 mg/dl	pos. neg.	0 14 100%
Lambda A 0,6 mg/dl	pos. neg.	0 13 100%
Kappa A1 1,7 mg/dl	pos. neg.	1 13 93%
Kappa A 0,6 mg/dl	pos. neg.	1 12 92%
TOTAL	pos. neg.	2 52 96%

- Gran **variabilidad de métodos**, no más de 3 labs. usan la "misma" EF.
- Gran **variabilidad de factores de concentración**, desde sin concentrar hasta x100.
- **Sensibilidad inferior a la esperada**, lo que no significa que no pueda llegarse a la detección de estas concentraciones.
- El único método positivo ("dudoso") ha resultado el "Olympus Hite 320" (acetato de celulosa), concentrado x80.
- Dados los resultados, no resulta posible hacer consideraciones sobre la **reproducibilidad**.

Abreviaturas:

as. = antisuero

CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales

CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo

neg. = negativo

Método		Inmunofijación as. anti CLT	Inmunofijación as. anti CLL
Laboratorios		15	13
Test efectuados		74	68
Lambda A1	pos.	3	3
1,7 mg/dl	neg.	16 84%	15 83%
Lambda A	pos.	0	0
0,6 mg/dl	neg.	18 100%	16 100%
Kappa A1	pos.	5	1
1,7 mg/dl	neg.	14 74%	17 94%
Kappa A	pos.	1	0
0,6 mg/dl	neg.	17 94%	16 100%
TOTAL	pos.	9	4
	neg.	65 88%	64 94%

Abreviaturas:

as. = antisuero

CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales

CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo

neg. = negativo

Método		Electroforesis	Inmunofijación as. anti CLT	Inmunofijación as. anti CLL
Laboratorios		12	15	13
Test efectuados		54	74	68
Lambda A1 1,7 mg/dl	pos.	0	3	3
	neg.	14 100%	16 84%	15 83%
Lambda A 0,6 mg/dl	pos.	0	0	0
	neg.	13 100%	18 100%	16 100%
Kappa A1 1,7 mg/dl	pos.	1	5	1
	neg.	13 93%	14 74%	17 94%
Kappa A 0,6 mg/dl	pos.	1	1	0
	neg.	12 92%	17 94%	16 100%
TOTAL	pos.	2	9	4
	neg.	52 96%	65 88%	64 94%

- Gran **variabilidad de métodos** (menor que en la EF, predominan Beckman, Helena y Sebia).
- Gran **variabilidad de factores de concentración**, idem. a EF.
- **Sensibilidad inferior a la esperada** (no se observa un enorme aumento respecto a la EF), lo que no significa que no pueda llegarse a la detección de estas concentraciones.
- **Poca reproducibilidad**; los positivos no se corresponden a un método en particular (los mismos métodos que en un laboratorio, o para una muestra, dan positivo, en otro laboratorio, o para otra muestra, dan negativo).
- En el uso de As. Anti CLT y Anti CLL, sólo se observa una diferencia significativa de sensibilidad en la Kappa.

Abreviaturas:

as. = antisuero

CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales

CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo

neg. = negativo

Método		Nefelometría as. anti CLT	Nefelometría as. anti CLL
Laboratorios		16	12
Test efectuados		117	87
Lambda A1	pos.	16	21
1,7 mg/dl	neg.	15 48%	0 0%
Lambda A	pos.	16	16
0,6 mg/dl	neg.	12 43%	6 27%
Kappa A1	pos.	23	22
1,7 mg/dl	neg.	8 26%	0 0%
Kappa A	pos.	4	17
0,6 mg/dl	neg.	23 85%	5 23%
TOTAL	pos.	59	76
	neg.	58 50%	11 13%

Abreviaturas:

as. = antisuero

CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales

CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo

neg. = negativo

Método		Inmunofijación as. anti CLT	Nefelometría as. anti CLT	Nefelometría as. anti CLL
Laboratorios		15	16	12
Test efectuados		74	117	87
Lambda A1 1,7 mg/dl	pos. neg.	3 16 84%	16 15 48%	21 0 0%
Lambda A 0,6 mg/dl	pos. neg.	0 18 100%	16 12 43%	16 6 27%
Kappa A1 1,7 mg/dl	pos. neg.	5 14 74%	23 8 26%	22 0 0%
Kappa A 0,6 mg/dl	pos. neg.	1 17 94%	4 23 85%	17 5 23%
TOTAL	pos. neg.	9 65 88%	59 58 50%	76 11 13%

- Sólo empleados 4 métodos, dos con As. Anti CLT y dos con As. Anti CLL (aunque hay otros en el mercado, p.ej. la turbidimetría)
- **Sensibilidad superior a la de los métodos electroforéticos.** Para un análisis más detallado de este punto es conveniente individualizar cada método.
- Aunque a primera vista la **reproducibilidad** no parece extraordinaria (en especial con As. Anti CLT), es necesario entrar en el análisis detallado de cada método.

Abreviaturas:

as. = antisuero

CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales

CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo

neg. = negativo

Método		Nefelometría as. anti CLT	BN as. anti CLT	Immage as. anti CLT
Laboratorios		16	9	8
Test efectuados		117	63	54
Lambda A1 1,7 mg/dl	pos.	16	16	0
	neg.	15 48%	0 0%	15 100%
Lambda A 0,6 mg/dl	pos.	16	16	0
	neg.	12 43%	0 0%	12 100%
Kappa A1 1,7 mg/dl	pos.	23	15	8
	neg.	8 26%	1 6%	7 47%
Kappa A 0,6 mg/dl	pos.	4	4	0
	neg.	23 85%	11 73%	12 100%
TOTAL	pos.	59	51	8
	neg.	58 50%	12 19%	46 85%

• **Sensibilidad :**

- La mayoría de resultados negativos provienen del **Immage**. Ello se debe a que el rango de ensayo programado en las metódicas sólo permite detectar la muestra "Kappa A1"
- La muestra "Kappa A" esta justo en el límite del rango de ensayo del método del **BN**. Para todas las demás muestras la **sensibilidad resulta satisfactoria**

• **Reproducibilidad :**

- Buena, excepto para aquellas muestras que están en el límite de sensibilidad de las metódicas.
- Sería interesante revisar la variabilidad de la "Kappa A1" en el Immage que en teoría debería haberse detectado sin problemas.

Abreviaturas:

as. = antisuero
 CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales
 CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo
 neg. = negativo

Método		Nefelometría as. anti CLL	BN as. anti CLL	Image as. anti CLL
Laboratorios		12	9	3
Test efectuados		87	59	28
Lambda A1 1,7 mg/dl	pos.	21	14	7
	neg.	0 0%	0 0%	0 0%
Lambda A 0,6 mg/dl	pos.	16	13	3
	neg.	6 27%	2 13%	4 57%
Kappa A1 1,7 mg/dl	pos.	22	15	7
	neg.	0 0%	0 0%	0 0%
Kappa A 0,6 mg/dl	pos.	17	14	3
	neg.	5 23%	1 7%	4 57%
TOTAL	pos.	76	56	20
	neg.	11 13%	3 5%	8 29%

• **Sensibilidad :**

- En general resulta **satisfactoria**, aunque las muestras de valor bajo (diluc. "A") resultan negativas en el Image en número significativo (Atención, sólo 3 labs. ==> resultados poco significativos).

• **Reproducibilidad :**

- Buena, exceptuando las muestras de valor bajo (diluc. "A") en el Image.

Abreviaturas:

as. = antisuero
 CLT = cadenas ligeras (libres y ligadas) = cadenas ligeras totales
 CLL = cadenas ligeras libres

pos. = positivo
 neg. = negativo

Método		BN as. anti CLT	BN as. anti CLL	Image as. anti CLT	Image as. anti CLL
Laboratorios		9	9	8	3
Test efectuados		63	59	54	28
Lambda A1 1,7 mg/dl	pos.	16	14	0	7
	neg.	0 0%	0 0%	15 100%	0 0%
Lambda A 0,6 mg/dl	pos.	16	13	0	3
	neg.	0 0%	2 13%	12 100%	4 57%
Kappa A1 1,7 mg/dl	pos.	15	15	8	7
	neg.	1 6%	0 0%	7 47%	0 0%
Kappa A 0,6 mg/dl	pos.	4	14	0	3
	neg.	11 73%	1 7%	12 100%	4 57%
TOTAL	pos.	51	56	8	20
	neg.	12 19%	3 5%	46 85%	8 29%

- El tipo de antisuero empleado en la nefelometría, anti CLT o anti CLL, **no es un factor determinante para la sensibilidad ni para la reproducibilidad.**
- La **característica diferencial** entre uno y otro tipo de As. es su **especificidad**, que no ha sido el objeto de esta experimentación.

Abreviaturas:

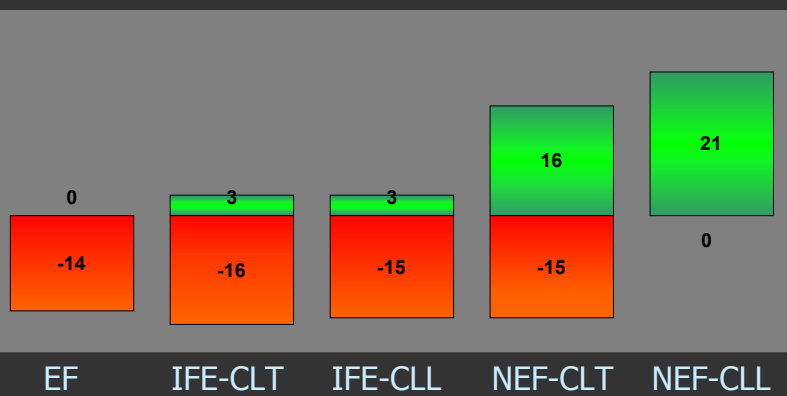
as.	=	antisuero	pos.	=	positivo
CLT	=	cadena ligeras (libres y ligadas)	neg.	=	negativo
CLL	=	cadena ligeras libres			

Método		BN as. anti CLT	Immage as. anti CLT	BN as. anti CLL	Immage as. anti CLL
Lambda A1 1,7 mg/dl	n media CV	14 1,83 9%	0 no calculable no calculable	12 1,23 18%	7 0,86 24%
Lambda A 0,6 mg/dl	n media CV	14 0,73 19%	0 no calculable no calculable	11 0,47 42%	3 no significativo no significativo
Kappa A1 1,7 mg/dl	n media CV	13 1,07 11%	8 3,05 (0,92) 10%	12 1,14 29%	7 0,58 8%
Kappa A 0,6 mg/dl	n media CV	3 no significativo no significativo	0 no calculable no calculable	13 0,55 34%	3 no significativo no significativo

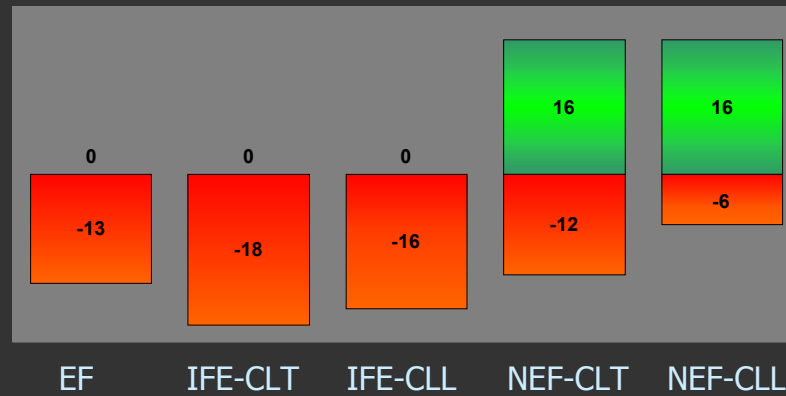
Abreviaturas:
as. = *antisuero*
CLT = *cadena ligeras (libres y ligadas)* = *cadena ligeras totales*
CLL = *cadena ligeras libres*

Analizador - Método	Lambda A1 1,7 mg/dl	Lambda A 0,6 mg/dl	Kappa A1 1,7 mg/dl	Kappa A 0,6 mg/dl
Advia - Sentinel CH	2,37	0,98	1,69	2,01
	2,78	2,40	2,82	2,82
	1,94	1,07	1,10	1,10
BN II	< 1,08	< 1,08	< 1,08	< 1,08
	< 1,08	< 1,08	< 1,08	< 1,08
	< 1,08	< 1,08	< 1,08	< 1,08
BN II	< 1,08	< 1,08	< 1,08	< 1,08
CX4 - R. Pirogarol	4	4	3	2
	5	2	3	3
	2	2	2	2
Dimension - R.Pirog.	6,1	4,3	4,5	3,5
Hit.917 - R. Pirogarol	< 2	< 2	< 2	< 2
	< 2	< 2	< 2	< 2
	< 2	< 2	< 2	< 2
LX-20 - ???	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Modular - Cl. Benzet.	0	0	1	12
Modular - Cl. Benzet.	2	0	1	1
	1	1	2	0
Olympus - ???	0,9	1,1	1	1,2
Vitros 250 - ???	14	13	14	14
Vitros 950 - ???	13	12	13	12

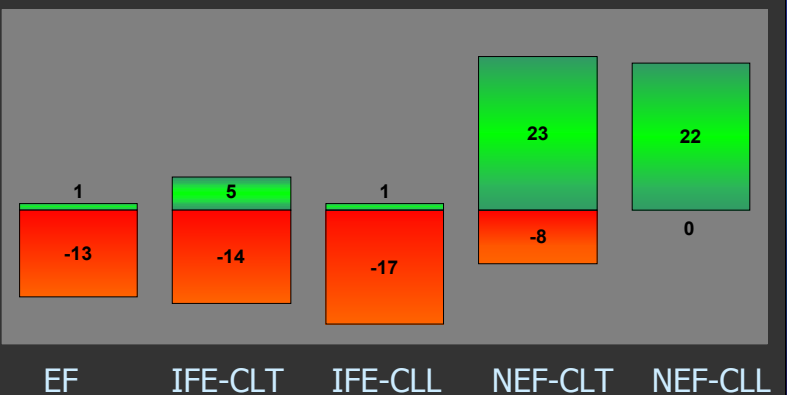
Lambda A1 - 1,7 mg/dl



Lambda A - 0,6 mg/dl



Kappa A1 - 1,7 mg/dl



Kappa A - 0,6 mg/dl

