

Aviso de la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Valores de referencia inadecuados en el kit IGF-1 para Immulite® 2000 (Siemens) estandarizado con el nuevo estándar WHO NIBSC 02/254

Durante años, la mayoría de los inmunoanálisis para medir IGF-1 estaban calibrados frente al patrón internacional WHO NIBSC 87/518. Se trataba de un estándar de baja pureza (alrededor del 44%), cuyo contenido proteico fue asignado por consenso. Posteriormente se demostró mediante un análisis cuantitativo de aminoácidos, que la concentración asignada era mayor a la "real" (Quamby 1998) y por lo tanto, la mayoría de datos sobre concentraciones de IGF-1 disponibles en la literatura sobreestimaban las concentraciones reales de IGF-1. Cuando las reservas de este preparado se agotaron se creó la necesidad de buscar una alternativa. En el año 2009 se aprobó el nuevo estándar internacional para IGF-1, codificado como WHO NIBSC IS 02/254, preparado con IGF-1 recombinante (r-IGF-1) con una pureza superior al 97% (Burns 2009). En los años siguientes los proveedores de análisis automatizados para IGF-1 más utilizados por los laboratorios de nuestro país (iSYS® (IDS) ; Liaison® (DiaSorin) fueron adoptando la nueva estandarización, tal como sugerían las Sociedades Científicas (Clemmonds 2011), excepto en el caso del Immulite® (Siemens), que retrasó el cambio hasta finales del año 2016.

Recientemente Immulite® 2000 (Siemens) ha adoptado el nuevo estándar WHO NIBSC IS 02/254 para su ensayo de IGF-1 y con este cambio era de esperar que las concentraciones de IGF-1 medidas fueran más bajas, a causa de la mayor pureza de éste estándar.

Al ser el IGF-1 una hormona que presenta una gran variación de valores en función de la edad y el sexo, los resultados obtenidos en un individuo concreto se deben comparar con los valores obtenidos en una población de referencia que han sido calculados a partir de diferentes estadísticos como la media, la mediana y los percentiles o bien mediante el cálculo de la puntuación de desviación estándar, SDS o puntuación Z. El sistema SDS expresa el número de desviaciones estándar en que un dato se sitúa por encima o por debajo de la media o la mediana de la población de referencia. En el sistema SDS, los valores de la población de referencia siguen una distribución normal donde el valor de la media o de la mediana se corresponde con el 0 y el intervalo comprendido entre +2SDS (percentil 97,5) y -2SDS (percentil 2,5) contiene el 95% de los valores. Es por ello de vital importancia disponer de valores de referencia adecuados para los diferentes rangos de edad y según el sexo.

La automatización de los ensayos de IGF-1, además de una mejora en la precisión de la medida ha comportado que las diferentes empresas suministradoras aportasen valores de referencia realizados en un número importante de población supuestamente sana. En el caso de iSYS® (IDS) los valores de referencia corresponden a 15.014 individuos de diferentes edades y sexo (Bidlingmaier 2014); en el caso del Liaison® (DiaSorin), corresponden a 4417 individuos (insert). En el caso del Immulite® 2000 (Siemens) el "insert" correspondiente a la nueva estandarización del kit aporta valores de referencia de una población aparentemente sana de 1805 individuos, pero creemos que son inadecuados ya que no reflejan los cambios fisiológicos ampliamente conocidos en los sujetos normales

A continuación se muestra una gráfica elaborada a partir de los valores de referencia aportados en el kit de Immulite® 2000 (Siemens) correspondiente a octubre del 2016 (Fig.1) y la tabla (Tabla 1) con los valores aportados en el "insert" para los diferentes grupos de edad. En general podíamos decir que los valores que toma la mediana (P50) parecen adecuados, pero no así los de los percentiles 2,5 (P2,5) y 97,5 (P97,5) que muestran unas variaciones que no se corresponden con la ontogenia conocida de esta hormona. No tiene explicación fisiológica que el límite alto de la normalidad (P 97,5) entre 22-24

años sea 367 ng/mL y que entre 25-29 suba a 537 ng/mL, para bajar a 246 ng/mL entre 30-34. Tampoco que el límite bajo de normalidad entre 14-15 años sea 211 ng/mL, que baje a 57 ng/mL entre 16-18 años, para subir a 105 ng/mL entre 19-21 años

Cierto es que los valores de referencia que aportan los fabricantes según indican, han de ser tomados como guía y que cada laboratorio debería realizar valores de referencia propios. Pero en el caso de IGF-1 es prácticamente imposible que un laboratorio pueda disponer de muestras de sujetos sanos estratificados por edad y sexo, desde el nacimiento hasta la senectud.

Conclusión

Por todo lo expuesto creemos que los valores de referencia de IGF-1 aportados por Immulite 2000 Siemens son inadecuados y en este momento no deben ser utilizados para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con patología del eje GH-IGF-1

Bibliografía

Quarby V, Quan C, Ling V, Compton P, Canova-Davis E. How much insulin-like growth factor I (IGF-I) circulates? Impact of standardization on IGF-I assay accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1211-6.

Burns C, Rigsby P, Moore M, Rafferty B. The First International Standard For Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) for immunoassay: preparation and calibration in an international collaborative study. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:457-62

Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*. 2011;57:555-9.

Insert Liaison® IGF-I DiaSorin (ref. 313231) Saluggia, Italy.

Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1712-21.

Insert Immulite®2000 IGF-I (ref. PIL2KIGF-1, 2016-04-11) Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Llanberis, United Kingdom.

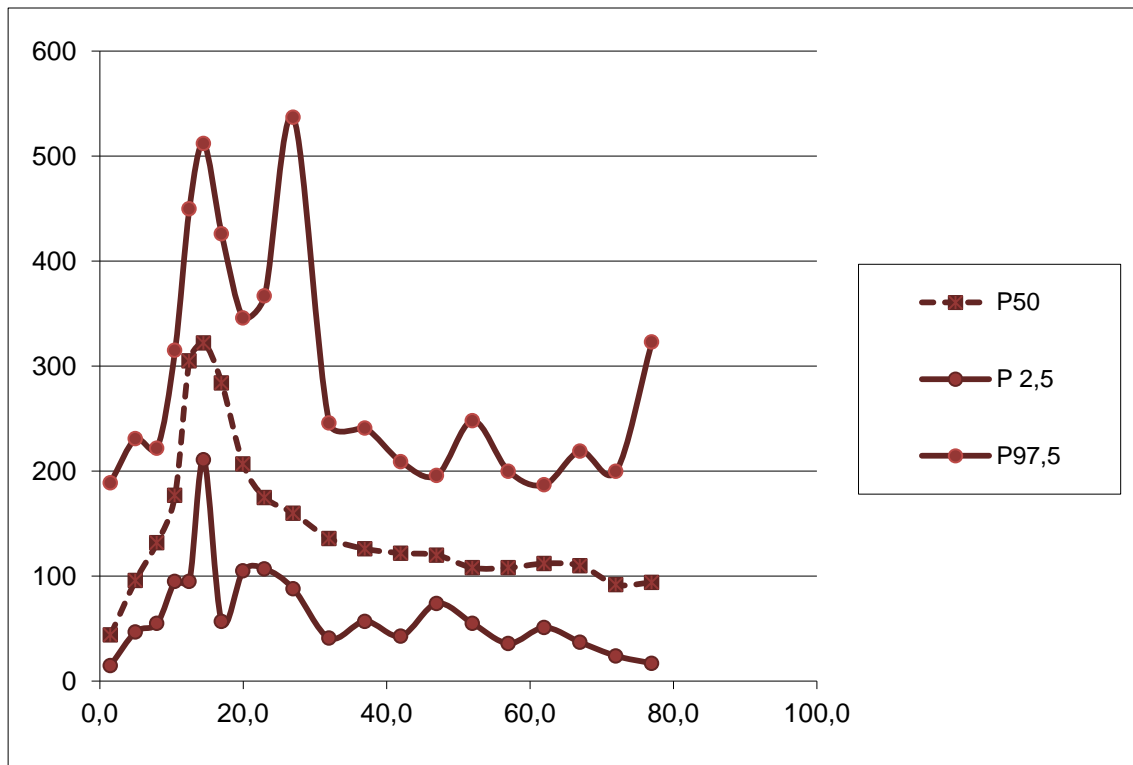


Fig. 1. Valores de referencia de IGF-1 para sexo masculino aportados en el "insert" del Immulite® 2000 (Siemens) del reactivo estandarizado según el patrón de referencia WHO NIBSC 02/254

Edad (años)	IGF (P50)	IGF (P2,5)	IGF (P97,5)
0-3	44	15	189
4-6	96	47	231
7-9	132	55	222
10-11	177	95	315
12-13	305	95	450
14-15	322	211	512
16-18	284	57	426
19-21	207	105	346
22-24	175	107	367
25-29	160	88	537
30-34	136	41	246
35-39	126	57	241
40-44	122	43	209
45-49	120	74	196
50-54	108	55	248
55-59	108	36	200
60-64	112	51	187
65-69	110	37	219
70-79	92	24	200
80-100	94	17	323

Tabla 1. Valores de referencia según el "insert" del Immulite 2000® (Siemens) (patrón de referencia WHO NIBSC 02/254)