



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
ISSN: 0325-2957
ISSN: 1851-6114
actabioq@fbpba.org.ar
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos
Aires
Argentina

Procedimiento alternativo de evaluación externa de calidad para el proteinograma sérico por electroforesis capilar

Barakian, Benjamín Federico
Leticia Bibiana, Madalena

Procedimiento alternativo de evaluación externa de calidad para el proteinograma sérico por electroforesis capilar

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 57, núm. 1, pp. 61-73, 2023

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53575343008>

GESTIÓN DE CALIDAD
Procedimiento alternativo de evaluación
externa de calidad para el proteinograma
sérico por electroforesis capilar

*Alternative procedure of external quality evaluation for the serum
proteinogram by capillary electrophoresis*

*Procedimento alternativo de avaliação externa da qualidade para o
proteinograma sérico por eletroforese capilar*

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino†

*Benjamín Federico Barakian 1
Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y
Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de
Bioquímica Clínica 1 - Universidad de Buenos Aires, Hospital de
Clínicas "José de San Martín", Laboratorio de Proteínas -
Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y
Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica
(INFIBIOC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.,
Junín 956, CP1113, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina*

benjaminbarakian@gmail.com

*Madalena Leticia Bibiana 2
Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y
Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de
Bioquímica Clínica 1 - Universidad de Buenos Aires, Hospital de
Clínicas "José de San Martín", Laboratorio de Proteínas -
Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y
Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica
(INFIBIOC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.,
Argentina*

Acta Bioquímica Clínica
Latinoamericana, vol. 57, núm. 1, pp.
61-73, 2023

Federación Bioquímica de la Provincia
de Buenos Aires

Recepción: 22 Mayo 2022
Aprobación: 01 Diciembre 2022

Resumen: El objetivo del trabajo fue implementar un procedimiento alternativo de evaluación externa de calidad para el proteinograma sérico por electroforesis capilar, así como evaluar su desarrollo y utilidad. Se diseñó y llevó a cabo un procedimiento de muestra compartida entre laboratorios durante el período 10/2017-08/2019 con nueve entregas de dos muestras por evento, alcanzando un máximo de ocho laboratorios participantes. Las muestras de suero con una diversidad de perfiles proteicos fueron conservadas a -70 °C hasta el día de transporte y procesamiento. Los parámetros evaluados fueron: proteínas totales y albúmina por método químico, fracciones del proteinograma electroforético por electroforesis capilar en concentración absoluta/relativa y el comentario interpretativo (observaciones y sugerencias). Los resultados se analizaron tomando los datos del laboratorio organizador como valores comparadores utilizando el cálculo de diferencia permitida, dependiente de la variabilidad inter e intralaboratorial de referencia, recomendado por la guía GP29-A2. Las diferencias observadas de todos los parámetros fueron menores que la diferencia permitida en el 96% de los casos y se obtuvieron coeficientes de variación interlaboratorial

promedio entre 1,8 y 5,8% para todas las determinaciones y fracciones, por lo que se puede concluir que es una técnica de alta reproducibilidad entre los laboratorios que utilizan la misma plataforma. El análisis cualitativo mostró concordancias y discrepancias en cuanto a los perfiles descritos, las formas de expresión y sugerencias de análisis complementarios: 55% sin discrepancias (mismo perfil), 34% con diferencias parciales y 11% con diferencias importantes. Debido a la falta de consensos, el desafío continúa siendo la interpretación y el modo de informe de los resultados.

Palabras clave: Proteinograma electroforético sérico, Electroforesis capilar, Control externo de calidad, Control interlaboratorial, Reproducibilidad, Armonización.

Abstract: *The objective of this work was to implement an alternative procedure for external quality evaluation of the serum proteinogram by capillary electrophoresis, as well as to evaluate its development and usefulness. A shared sample between laboratories procedure was designed and conducted during the 10/2017-08/2019 period with nine deliveries of two samples per event, reaching a maximum of eight participating laboratories. Serum samples with a variety of protein profiles were stored at -70 °C until the day of transport and processing. The parameters evaluated were total proteins and albumin by chemical method, fractions of the electrophoretic proteinogram by capillary electrophoresis in absolute/relative concentration and the interpretive comment (observations and suggestions). The results were analysed taking the data from the organising laboratory as comparator values using the calculation of the allowed difference, dependent on the inter- and intra-laboratory reference variability, recommended by the GP29-A2 guideline. The observed differences of all the parameters were less than the allowed difference in 96% of the cases and average interlaboratory variation coefficients between 1.8 and 5.8% were obtained for all determinations and fractions, so it can be concluded that it is a high reproducibility technique between laboratories using the same platform. The qualitative analysis showed concordances and discrepancies regarding the profiles described, the forms of expression, and suggestions for complementary analysis: 55% without discrepancies (same profile), 34% with partial differences, and 11% with major differences. Due to the lack of consensus, the challenge continues to be the interpretation and reporting of results.*

Keywords: Serum electrophoretic proteinogram, Capillary electrophoresis, External quality control, Interlaboratory control, Reproducibility, Harmonization.

Resumo: *O objetivo foi implementar um procedimento alternativo de avaliação externa da qualidade para o proteinograma sérico por eletroforese capilar, bem como avaliar seu desenvolvimento e utilidade. Um procedimento de amostra compartilhada entre laboratórios foi desenhado e realizado durante o período 10/2017- 08/2019 com nove entregas de duas amostras por evento, atingindo um máximo de oito laboratórios participantes. Amostras de soro com uma variedade de perfis de proteínas foram armazenadas a -70 °C até o dia do transporte e processamento. Os parâmetros avaliados foram: proteínas totais e albumina por método químico, frações do proteinograma eletroforético por eletroforese capilar em concentração absoluta/relativa e o comentário interpretativo (observações e sugestões). Os resultados foram analisados tomando os dados do laboratório organizador como valores comparadores usando o cálculo da diferença permitida, dependente da variabilidade de referência inter e intralaboratorial, recomendado pelo guia GP- 29-A2. As diferenças observadas de todos os parâmetros foram inferiores à diferença permitida em 96% dos casos e coeficientes médios de variação interlaboratorial entre 1,8 e 5,8% foram obtidos para todas as determinações e frações, portanto pode-se concluir que é uma técnica de alta reprodutibilidade entre laboratórios usando a mesma plataforma. A análise qualitativa mostrou concordâncias e discrepâncias quanto aos perfis descritos, as formas de expressão e sugestões de análises complementares: 55% sem discrepâncias (mesmo perfil), 34% com diferenças parciais e 11% com diferenças importantes. Devido à falta de consenso, o desafio continua sendo a interpretação e modo de informação dos resultados.*

Palavras-chave: Proteinograma eletroforético sérico, Electroforese capilar, Controle externo de qualidade, Controle interlaboratorial, Reprodutibilidade, Harmonização.

Introducción

La interpretación del perfil proteico de un paciente por un profesional especialista en el área puede brindar información valiosa, que podría no lograrse incluso cuantificando las principales proteínas en forma individual.

El método de fraccionamiento proteico por excelencia es el proteinograma electroforético (PRE). El PRE se fundamenta en la migración diferencial de las proteínas, debido a su movilidad electroforética característica a pH alcalino, cuando se las somete a un campo eléctrico, ya sea en un soporte sólido (acetato de celulosa gelatinizado o agarosa) o en un medio líquido como en la electroforesis capilar (EC) (1) (2). La optimización de la EC con utilidad en el Laboratorio Clínico de proteínas posee poco más de dos décadas de desarrollo, se encuentra en expansión continua a nivel internacional y, recientemente, a nivel nacional se observó un crecimiento exponencial (3). En este caso, una pequeña cantidad de muestra diluida migra a través de un capilar de sílice fundido de bajo diámetro, cebado con solución tampón alcalina, al cual se le aplica un alto voltaje. La muestra parte del ánodo y migra hacia el cátodo, en sentido contrario a la electroforesis en soporte sólido, debido a que en estas condiciones el efecto migratorio del flujo electroendosmótico es superior al electroforético, efecto potenciado por el elevado pH (cercano a 10) de la solución tampón. La detección de las proteínas se realiza mediante la absorbancia al UV en tiempo real del enlace peptídico (espectro de absorción: 180-230 nm; longitud de onda de detección declarada por la principal marca comercial en el mercado: 200 nm) (4).

En este rango de longitudes de onda, las proteínas absorben luz UV con similar intensidad, proporcionando un resultado independiente de su composición aminoacídica o de la capacidad de fijación de colorantes de cada proteína en particular. Luego, un programa informático invierte el orden del perfil proteico para hacerlo comparable a los métodos tradicionales. Este método tiene mayor poder resolutivo debido a una difusión de las proteínas limitada por la velocidad de la migración (el proceso total desde la aspiración de la muestra hasta la finalización de la migración lleva aproximadamente 8-10 minutos, mientras que la migración propiamente dicha demora aproximadamente 4 minutos). El mismo es más sensible y preciso que los métodos tradicionales en soporte sólido (4). Además, es una técnica completamente automatizada que utiliza menor volumen de muestra, requiere menor cantidad de consumibles y genera menor cantidad de desechos (5) (6) (7). Los equipos de electroforesis capilar de uso clínico para la realización del PRE no admiten modificaciones de las técnicas (son sistemas cerrados) y utilizan reactivos dependientes de la misma marca comercial y del modelo del equipo.

El control externo de la calidad (CEC) complementa al control interno de la calidad (CIC) para asegurar la validez de los resultados de las determinaciones de los pacientes y constituye una parte

fundamental de la gestión de la calidad en el laboratorio clínico. Sin embargo, los programas formales de CEC no están disponibles o no son adecuados para un número importante de ensayos de laboratorio y, ante estas situaciones, es conveniente la implementación de un procedimiento alternativo de evaluación externa (PAEE). Una multiplicidad de experiencias se encuentran descriptas en la literatura (8) (9). En el caso particular del PRE-EC, diversos motivos se combinan:

- Factores inherentes a la determinación: el PRE es una prueba compleja que involucra la cuantificación de proteínas totales (PT), la electroforesis propiamente dicha, el fraccionamiento adecuado en las distintas fracciones y la interpretación del perfil. Usualmente, la cuantificación de PT, para la cual no existe método de referencia ni patrón primario, se lleva a cabo por distintas variantes del método de Biuret, que ha sido propuesto como candidato para convertirse en el método de referencia que permita establecer la trazabilidad de resultados en el laboratorio clínico (10). Por otro lado, coexisten concepciones cualitativa/semicuantitativa y cuantitativa del PRE como determinación, generando controversias en cuál debe ser la aproximación más adecuada para su análisis (11).

- Factores inherentes a la metodología: por tratarse de una metodología relativamente nueva y costosa, aún hoy existe un bajo número de laboratorios que utilizan EC como soporte para la realización del PRE (3).

- Factores inherentes a las muestras: inestabilidad de la fracción β_2 por degradación *in vitro* del complemento y posibilidad de múltiples interferencias a distintos niveles (12) (13).

- Factores inherentes a los programas de CEC existentes: por su complejidad y por tratarse de una prueba de menor frecuencia de solicitud dentro de los laboratorios de rutina, el PRE no ha sido objeto prioritario de los escasos programas de CEC existentes. Aquellos disponibles en la Argentina poseen baja periodicidad, consisten en reportes con poca información o carecen de grupo par de comparación, tienen elevado costo y/o utilizan muestras adecuadas para soportes sólidos que no son adaptables a la EC.

El objetivo del presente trabajo comprendió tres aspectos, a saber:

- Implementar un procedimiento alternativo de evaluación externa de calidad para el proteinograma sérico por electroforesis capilar.

- Evaluar su desarrollo y utilidad en términos de variabilidad interlaboratorio de la cuantificación de cada determinación/fracción del proteinograma electroforético por electroforesis capilar.

- Ahondar en el estado del arte de la interpretación cualitativa de los perfiles como punto de partida para una armonización futura.

Materiales y Métodos

Se utilizaron las recomendaciones de las guías QMS24 y GP29-A2 (CLSI) (14) (15) y la norma IRAM-ISO/IEC 17043 (16) para el diseño de la propuesta basada en un procedimiento de muestra compartida entre laboratorios (denominado “control interlaboratorio

PRECAP”), el cual fue comunicado a potenciales participantes junto a una encuesta y formulario de inscripción, de los cuales se aceptaron e incorporaron sugerencias en el diseño final.

En el período 10/2017-08/2019 se llevaron a cabo nueve entregas con dos muestras por evento con una periodicidad bimestral para los primeros tres envíos (oct-17, dic-17, feb-18) y trimestral para los últimos seis envíos (may-18, ago-18, nov-18, feb-19, may-19, ago-19) y se alcanzó un máximo de ocho laboratorios participantes.

Se confeccionaron 18 *pools* de muestras (A-R) que fueron filtrados, alicuotados (350 μ L) y conservados a -70°C (estabilidad 3-4 meses) hasta el día de su transporte en triple contenedor (17) y procesamiento. En la preparación de cada *pool* se verificó la seronegatividad de las muestras (VDRL, HCV IgG, HBsAg, HIV Ag+Ac). Asimismo, se recomendó su manipuleo acorde a las normas universales de bioseguridad (18). Se seleccionaron perfiles proteicos (Fig. 1) y valores a lo largo del rango de referencia (Fig. 2) que incluyeron: tres cuadros seroproteicos sin particularidades (muestras A, F y O); bisalbuminemia (J); hipoalbuminemia (M); síndrome nefrótico primario (K); respuestas inflamatorio-infecciosas de fase aguda (D, I); hipergammaglobulinemias de tipo policlonal (B, G, P); hipogammaglobulinemias (C, Q) y gammapatías monoclonales de distinta concentración y movilidad (E, gamma rápida $>1,0$ g/dL; H, gamma media $<1,0$ g/dL; L, gamma rápida $<1,0$ g/dL; N, beta $>1,0$ g/dL; R, gamma lenta $>1,0$ g/dL).

Los parámetros evaluados fueron: proteínas totales (PT) y albúmina por método químico (Alb-Q), fracciones del PRE-EC (Alb, α_1 , α_2 , β , γ) en concentración absoluta/relativa (incluyendo la cuantificación de componentes monoclonales (CM) si los hubiere) y el comentario interpretativo (observaciones y sugerencias). La interpretación del perfil debía realizarse asumiendo el primer ingreso de un paciente masculino de 50 años. El informe de resultados por parte de los laboratorios participantes se realizó a través de un formulario en línea.

Los ocho laboratorios participantes, incluyendo al laboratorio organizador (laboratorio X), fueron codificados (A-G) para preservar la confidencialidad de los resultados. Se resumen sus características diferenciales: grupos poblacionales (sólo ambulatorios, ambulatorios e internados por igual, o predominantemente ambulatorios con escasos internados); plataformas analíticas de química clínica (distintos modelos de las marcas Roche®, Abbott® y Siemens®), plataformas analíticas de EC (Minicap- 2 capilares o Capillarys-8 capilares, ambas de la marca comercial Sebia®); cantidades de muestras diarias de PRE (15 a 1050 muestras/día); días y modo de procesamiento (de cuatro a seis días por semana con procesamiento en el día de extracción o a día vencido); y modos de informe (unidades, valores de referencia, ajustes por factor, cuantificación de CM, realización de comentarios interpretativos, mostración del trazado de la curva en el protocolo de informe, etc.). La experiencia de uso de la plataforma de EC fue de entre 1 y 11 años.

Del total de ocho laboratorios, el laboratorio organizador y otros dos participaban del Programa de Electroforesis del Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina, cuyas evaluaciones poseían una devolución incompleta por la falta de un grupo par de comparación; y, por otro lado, un único laboratorio participaba del Programa de Electroforesis del Colegio Americano de Patólogos (CAP).

Cabe destacar que no todos ellos se sumaron a la propuesta desde el primer momento, sino que fueron incorporándose a medida que el proyecto tomó difusión. Los resultados se analizaron tomando los datos del laboratorio X como valores comparadores, utilizando el cálculo recomendado por la guía GP29-A2 (15), el cual estima una diferencia permitida como $D=Z_{1-\alpha/2}*\sqrt{(\sigma_i^2+\sigma_x^2/n_x+\sigma_y^2/n_y)}$; donde $Z=1,96$, σ_i = variabilidad interlaboratorio, $\sigma_x=\sigma_y$ = variabilidad intralaboratorio de cada laboratorio, $n_x=n_y$ = número de replicados en cada laboratorio. La variabilidad intralaboratorio del laboratorio X ($CV_x\%$) se obtuvo por el procesamiento en 20 días consecutivos de un *pool* de muestras (PT: 1,2%, Alb-Q: 1,3%, Alb: 1,8%, α_1 : 3,5%, α_2 : 3,7%, β : 4,8%, γ : 3,6%). Se consideró un desempeño equivalente ($CV_x\%= CV_y\%$) para los laboratorios participantes (Y). La variabilidad interlaboratorio ($CV_{inter}\%$) se obtuvo de informes de CEC del PEEC y del CAP. Del PEEC se obtuvieron los $CV_{inter}\%$ promedio de todas las marcas/equipos/reactivos del período 06-08/2017 para PT (5,1%) y Alb-Q (6,3%); mientras que los $CV_{inter}\%$ del fraccionamiento proteico se obtuvieron del análisis del grupo par del envío ELP-B 2017 del CAP, a saber: Alb: 4,1%, α_1 : 9,3%, α_2 : 6,8%, β : 6,6%, γ : 13,4%. Se decidió que las muestras fueran procesadas por simplificado en cada laboratorio ($n_x=n_y=1$) por motivos de costos y conveniencias prácticas.

Cada laboratorio recibió un informe compuesto por sus propios resultados, los resultados del laboratorio X, la media de resultados de todos los laboratorios, el criterio de aceptación (diferencia máxima aceptada), un gráfico de acuerdo para facilitar la visualización de los resultados acumulados en los distintos envíos, la conclusión de aceptación o rechazo y el listado de los resultados cualitativos informados por los distintos laboratorios junto con un análisis global de concordancias y discrepancias.

El análisis de los resultados se llevó a cabo en una planilla de Excel (Microsoft Office) que fue desarrollada en base a los cálculos propuestos por la guía y utilizada como plantilla a lo largo del proyecto. Los gráficos para el presente trabajo se realizaron en Graphpad Prism 7 (Dotmatics).

Resultados

Análisis cuantitativo

De la comparación de los resultados de cada laboratorio con los resultados del laboratorio X, utilizando la fórmula que contempla los

CV% intra e interlaboratorio para obtener una diferencia máxima permitida, se observó que el 96% (922/962) fueron aceptados.

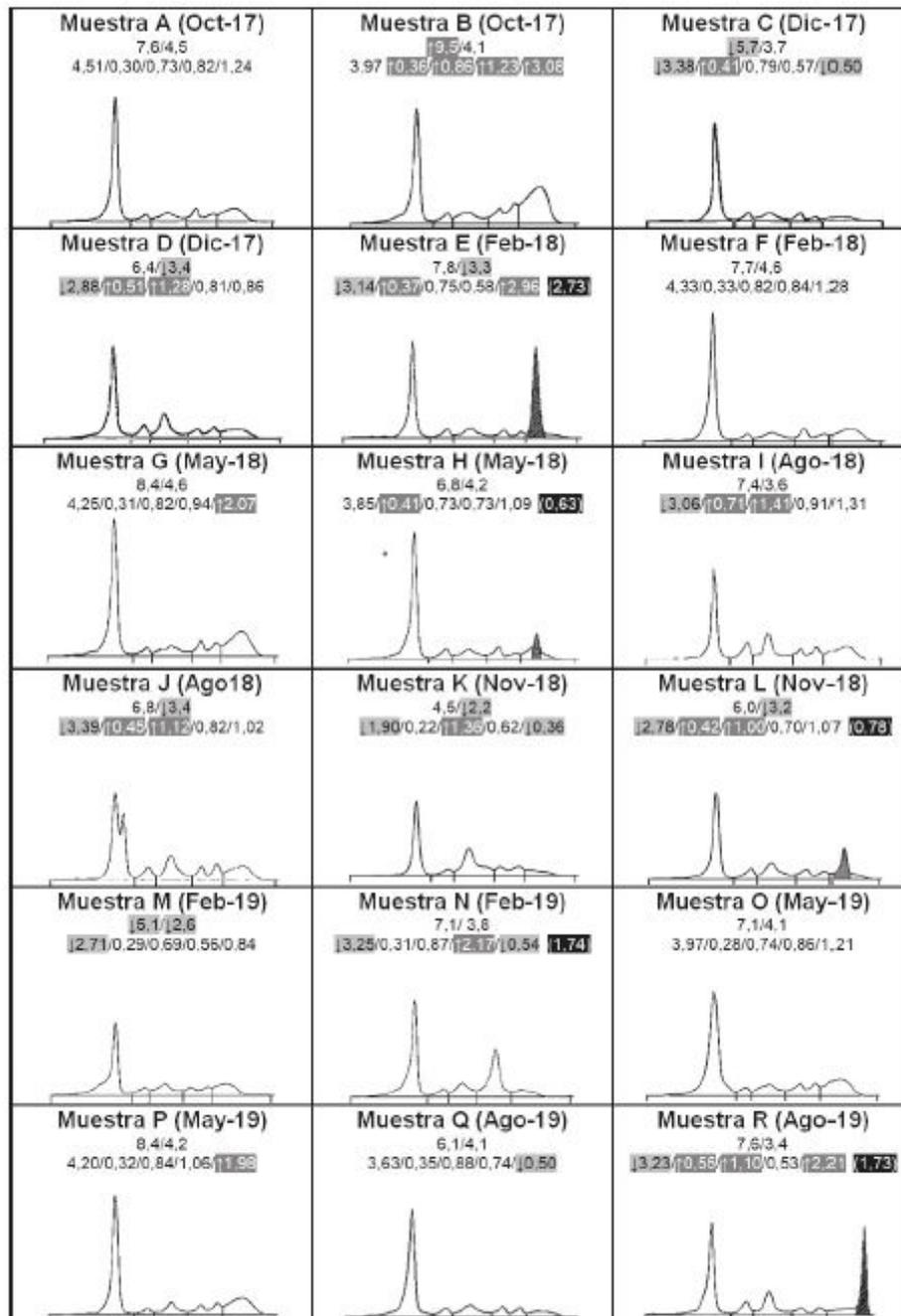


Figura 1. Muestras enviadas (fecha de envío): resultados del laboratorio X en g/dL para PT/Alb-Q y Alb/ $\alpha_1/\alpha_2/\beta/\gamma$ (CM si aplica). Se destacan los valores de las cuantificaciones de las fracciones aumentadas (gris oscuro) o disminuidas (gris claro) y los CM (negro).

Figura 1

Muestras enviadas (fecha de envío): resultados del laboratorio X en g/dL para PT/Alb-Q y Alb/ $\alpha_1/\alpha_2/\beta/\gamma$ (CM si aplica).

Se destacan los valores de las cuantificaciones de las fracciones aumentadas (gris oscuro) o disminuidas (gris claro) y los CM (negro).

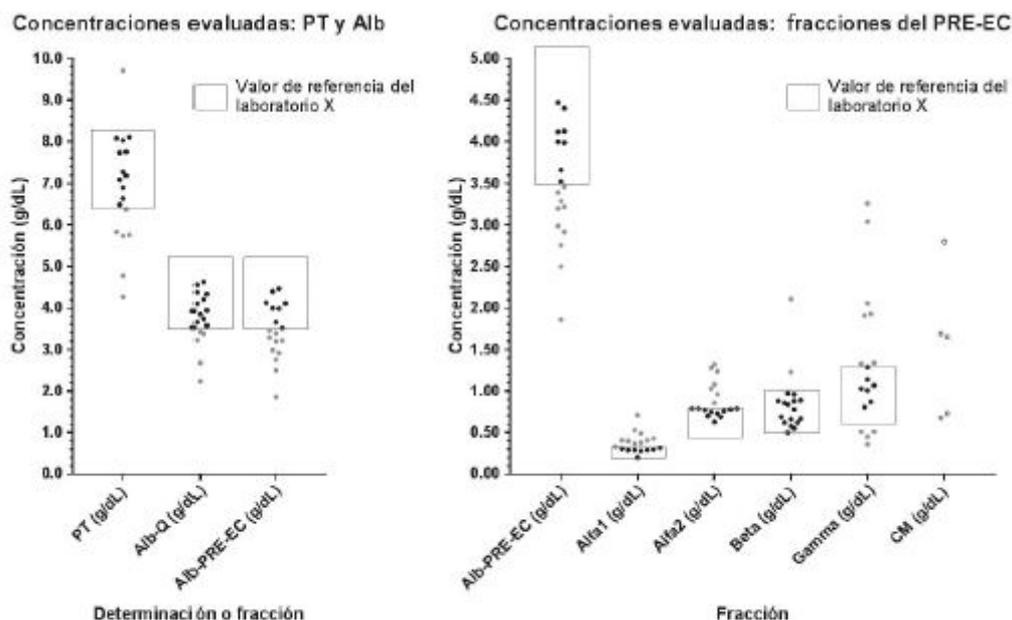


Figura 2. Concentraciones evaluadas: resultados del laboratorio X en g/dL para PT/Alb-Q/Alb y Alb/ $\alpha_1/\alpha_2/\beta/\gamma$ (CM si aplica). Se destacan los puntos por fuera del valor de referencia correspondiente (gris) y los CM (puntos sin relleno).

Figura 2.

Concentraciones evaluadas: resultados del laboratorio X en g/dL para PT/Alb-Q/Alb y Alb/ $\alpha_1/\alpha_2/\beta/\gamma$ (CM si aplica).

Se destacan los puntos por fuera del valor de referencia correspondiente (gris) y los CM (puntos sin relleno).

El 4% (40/962) que no fue aceptado corresponde a distintas situaciones, en orden de prevalencia:

- 52,5% (21/40) resultados de PT rechazados que afectaron los resultados del fraccionamiento proteico (muestras Q y R, dos laboratorios trabajando con igual marca comercial de autoanalizador de química clínica).

- 12,5% (5/40) un único laboratorio refirió volumen insuficiente para el procesamiento de PT y Alb-Q en uno de los eventos, lo que invalidó los resultados del fraccionamiento proteico.

- 10% (4/40) probables falsos rechazos a concentraciones bajas de la determinación/fracción (al depender la diferencia máxima permitida de un porcentaje del valor obtenido por el laboratorio X, dicha diferencia se torna extremadamente estricta a valores bajos de concentración).

- 10% (4/40) probables falsos rechazos por valor de Alb en % del laboratorio X discrepante al del resto de los laboratorios en una única muestra.

- 5% (2/40) valores de Alb-Q no informados por los laboratorios participantes debido a las discrepancias observadas con el valor de Alb.

- 5% (2/40) valores de Alb-Q rechazados (por debajo de la media y del resultado del laboratorio X) correspondientes a un mismo laboratorio en ambas muestras de un mismo evento.

- 5% (2/40) un único laboratorio no informó cuantificación en g/dL ni % de un CM migrante en la fracción beta.

Desagregando por determinación/fracción, los porcentajes de resultados aceptados fueron: PT 93% (71/76), Alb-Q 91% (69/76) y fraccionamiento proteico por PRE-EC global 91% (391/405), tanto en g/dL (Alb 95%, α_1 99%, α_2 96%, β 97%, γ 99%) como en % (Alb 91%, α_1 97%, α_2 99%, β 99%, γ 99%, CM 92%).

En el caso particular de las muestras E, H, L, N y R con presencia de CM, las cuantificaciones fueron comparables en el 96% (24/25) en g/dL y 92% (23/25) en %. Los rechazos fueron:

- un único laboratorio no reportó la concentración en g/dL ni % de un CM con movilidad de betaglobulinas (muestra N)
- un probable falso rechazo del valor en % por baja concentración del CM (muestra H) con un valor en g/dL aceptado.

Las fracciones en g/dL α_1 , α_2 , β y γ y las fracciones en % α_2 , β y γ no presentaron resultados rechazados para ninguna muestra/laboratorio hasta el último evento, coincidente con los resultados de PT discordantes (muestras Q y R) (Tabla I).

El analito con mayor cantidad de rechazos resultó ser la Alb-Q, determinación para la cual todos los laboratorios informaron tener bajos CIC y CEC normal.

La variabilidad interlaboratorial estimada a través del CV% promedio de todas las muestras para cada determinación/fracción se muestra en la Tabla II, junto con los parámetros de comparación de referencia y requisitos de calidad para la imprecisión según variabilidad biológica. Los CV_{inter}% promedio obtenidos se encuentran en el rango 1,8%-5,8% para todas las determinaciones/fracciones. Todos ellos son inferiores al CV_{inter}% de referencia utilizado en el cálculo de la diferencia máxima permitida, a excepción de los resultados en % de Alb (1,8% vs. 1,3%), α_2 y β (α_2 3,5% vs. 2,6% y β 4,3% vs. 2,5%). El CV_{inter}% promedio de la cuantificación de CM en g/dL fue de 4,7%, con un CV_{inter}% de 7,5% para el CM de menor concentración (0,63 g/dL).

En la Figura 3 se muestran los CV_{inter}% de cada determinación/fracción en función de la media reportada para cada muestra. En la mayoría de los casos, los CV_{inter}% obtenidos disminuyen a concentraciones mayores de cada determinación/fracción. Se registraron CV_{inter}% mayores del 10% solamente para valores muy bajos de la fracción β y, en general, sólo se supera el 5% a valores bajos del resto de determinaciones/fracciones.

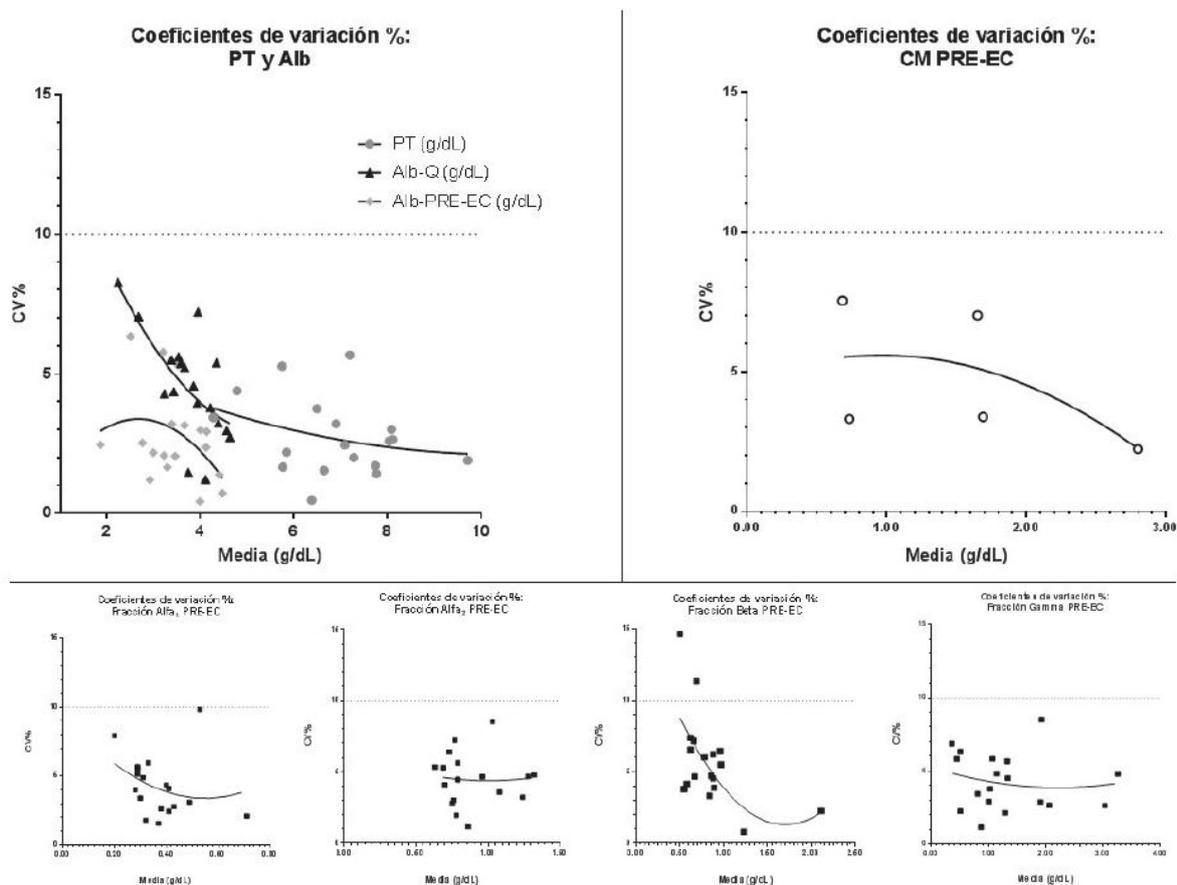


Figura 3. Análisis cuantitativo: variabilidad interlaboratorial ($CV_{inter}\%$) en función de la media reportada para cada muestra y determinación/fracción en g/dL. Arriba izquierda: PT/Alb-Q/Alb; arriba derecha: CM; debajo de izquierda a derecha: $\alpha_1/\alpha_2/\beta/\gamma$.

Figura 3

Análisis cuantitativo: variabilidad interlaboratorial ($CV_{inter}\%$) en función de la media reportada para cada muestra y determinación/fracción en g/dL.

Arriba izquierda: PT/Alb-Q/Alb; arriba derecha: CM; debajo de izquierda a derecha: $\alpha_1/\alpha_2/\beta/\gamma$.

Tabla I. Análisis cuantitativo: resultados aceptados sobre total de laboratorios participantes por muestra.
Se resaltan las determinaciones (det)/fracciones de las muestras que presentaron resultados rechazados (celdas en gris).

| Resultados aceptados/ total | | Muestra | | | | | | | | | | | | | | | | | | Global | |
|--------------------------------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------------|------------------|
| | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P | Q | R | | |
| Det. (g/dL) | PT | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 4/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 5/7 | 5/7 | 71/76 (93%) | |
| | Alb-Q | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 1/2 | 2/2 | 2/2 | 4/5 | 4/5 | 5/5 | 5/5 | 5/6 | 6/6 | 3/5 | 4/5 | 4/4 | 4/4 | 7/7 | 7/7 | 69/76 (91%) | |
| Fracción PRE-EC (g/dL) | Alb | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 4/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 5/7 | 6/7 | 72/76 (95%) | 391/405 (97%) |
| | α_1 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 5/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 7/7 | 6/7 | 75/76 (99%) | |
| | α_2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 5/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 5/7 | 6/7 | 73/76 (96%) | |
| | β | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 5/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 6/7 | 6/7 | 74/76 (97%) | |
| | γ | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 5/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 6/7 | 5/7 | 73/76 (96%) | |
| | CM | -- | -- | -- | -- | 2/2 | -- | -- | 5/5 | -- | -- | -- | 6/6 | -- | 4/5 | -- | -- | -- | 7/7 | 24/25 (96%) | |
| Fracción PRE-EC (%) | Alb | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/6 | 6/6 | 4/5 | 1/5 | 4/4 | 4/4 | 7/7 | 6/7 | 69/76 (91%) | 391/405 (97%) |
| | α_1 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 4/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 7/7 | 6/7 | 74/76 (97%) | |
| | α_2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 5/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 7/7 | 6/7 | 75/76 (99%) | |
| | β | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 5/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 7/7 | 6/7 | 75/76 (99%) | |
| | γ | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 6/6 | 5/5 | 5/5 | 4/4 | 4/4 | 7/7 | 6/7 | 75/76 (99%) | |
| | CM | -- | -- | -- | -- | 2/2 | -- | -- | 4/5 | -- | -- | -- | 6/6 | -- | 4/5 | -- | -- | -- | 7/7 | 23/25 (92%) | |
| Global | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 922/962 (96%) | |

Tabla I

Análisis cuantitativo: resultados aceptados sobre total de laboratorios participantes por muestra.
Se resaltan las determinaciones (det)/fracciones de las muestras que presentaron resultados rechazados (celdas en gris).

Tabla II. Análisis cuantitativo: comparación de CV_{inter} % obtenidos con CV_{inter} % de referencia y requisitos de calidad deseable para imprecisión según variabilidad biológica.

| Variabilidad interlaboratorio | | CV_{inter} % promedio obtenido | CV_{inter} % de referencia ¹ | Requisito de calidad CV% deseable ² |
|-------------------------------|------------|----------------------------------|---|--|
| Det. (g/dL) | PT | 2,7 | 5,1 | 1,4 |
| | Alb-Q | 4,6 | 6,3 | 1,6 |
| Fracción | Alb | 2,7 | 4,1 | 2,3 |
| | α_1 | 4,3 | 9,3 | 5,7 |
| PRE-EC (g/dL) | α_2 | 4,5 | 6,8 | 5,2 |
| | β | 5,8 | 6,6 | 5,1 |
| | γ | 4,3 | 6 | 7,3 |
| | CM | 4,7 | 13,4 | 7,3 |
| Fracción | Alb | 1,8 | 1,3 | 2,3 |
| | α_1 | 3,3 | 3,5 | 5,7 |
| PRE-EC (%) | α_2 | 3,5 | 2,6 | 5,2 |
| | β | 4,3 | 2,5 | 5,1 |
| | γ | 2,5 | 3 | 7,3 |
| | CM | 4,6 | 11,9 | 7,3 |

¹ Según fuentes utilizadas para el cálculo de las diferencias permitidas. ² Se trata de requisitos de calidad para imprecisión intralaboratorio, pero se toma la licencia de usarlos como parámetro de imprecisión global deseable para comparar los CV% obtenidos. Para los CM, se asume igual requisito que zona gamma.

Tabla II

Análisis cuantitativo: comparación de CV_{inter} % obtenidos con CV_{inter} % de referencia y requisitos de calidad deseable para imprecisión según variabilidad biológica.

¹ Según fuentes utilizadas para el cálculo de las diferencias permitidas.

² Se trata de requisitos de calidad para imprecisión intralaboratorio, pero se toma la licencia de usarlos como parámetro de imprecisión global deseable para comparar los CV% obtenidos. Para los CM, se asume igual requisito que zona gamma.

Análisis cualitativo

Al diseñar este PAEE se decidió incorporar el análisis del comentario interpretativo de los perfiles proteicos. Cada laboratorio elaboró dicho comentario en un campo de texto libre, sin leyendas ni terminología predeterminedada. Con total grado de libertad para su informe se registró una variedad de comentarios y formas de expresión para todas las muestras, incluso aquellas con perfiles característicos como un cuadro seroproteico con todas las fracciones dentro de los rangos referenciales (sin particularidades).

En el informe que recibió cada laboratorio como devolución a su participación se listaron todos los comentarios interpretativos obtenidos para cada muestra y se realizó un informe global de coincidencias y discrepancias.

Tal como se estableció en los objetivos del presente estudio y sólo a los efectos de este análisis, se compararon los distintos comentarios interpretativos realizados por los laboratorios participantes con los del laboratorio X y se obtuvo un:

- 55% (42/76) de acuerdo: descripción del mismo perfil proteico sin diferencias de relevancia en terminología y sugerencias realizadas.
- 34% (26/76) de acuerdo parcial: descripción incompleta del perfil con un potencial bajo impacto en la información clínicamente relevante; por ejemplo: informe de la presencia de un CM sin hacer referencia a los marcadores que caracterizan una reacción infecciosa-inflamatoria de fase aguda o a su concentración (muestra R).
- 11% (8/76) de no concordancia: descripción de distintos perfiles proteicos que pudieran tener un impacto en la información clínicamente relevante; por ejemplo: informe de hipogammaglobulinemia sin hacer referencia a las fracciones que caracterizan el síndrome nefrótico (muestra K) (Fig. 4).

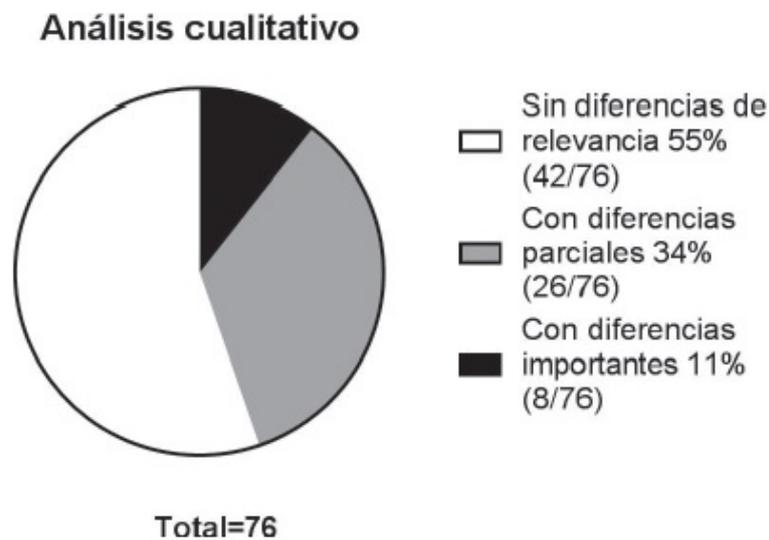


Figura 4. Análisis cualitativo: porcentajes de acuerdo de los comentarios interpretativos realizados por los laboratorios participantes respecto a los del laboratorio X.

Figura 4

Análisis cualitativo: porcentajes de acuerdo de los comentarios interpretativos realizados por los laboratorios participantes respecto a los del laboratorio X.

Discusión y Conclusiones

Implementación del PAEE

Desde la incorporación de la EC para la realización del PRE en el año 2010 por nuestro equipo de trabajo, la evaluación de un CEC que contemplara la adecuada comparación con un grupo par fue una necesidad constante, problemática que a lo largo del tiempo se demostró compartida por numerosos laboratorios. Luego de un proceso de lectura y análisis de la bibliografía disponible, se decidió diseñar una propuesta de un PAEE consistente en un procedimiento de tipo 'split-sample' o "muestra compartida", de sencilla y eficaz implementación, adecuado para un número variable de laboratorios

participantes (dos o más). En el período en que dicha propuesta se desarrolló, se manifestó el interés en el proyecto dado el aumento progresivo de laboratorios participantes.

Luego de la implementación del control interlaboratorial que denominamos "PRECAP" (Proteinograma Electroforético por Electroforesis Capilar), se analizaron los resultados en términos de la variabilidad interlaboratorial obtenida para la cuantificación de PT y ALBQ, y para cada fracción del PRE-EC. También se abordó la concordancia en la interpretación cualitativa de los perfiles correspondientes a cada envío.

Análisis cuantitativo

Se destacó el elevado porcentaje de resultados aceptados para todas las determinaciones/fracciones contemplando la totalidad de envíos/muestras/laboratorios. Aún más, el 4% de los resultados que fueron rechazados según el cálculo contemplado para el análisis, pudo explicarse a través de distintas causas, la mayoría de las cuales no dependían del fraccionamiento proteico por EC. Algunas de ellas involucraron la decisión por parte de algunos laboratorios participantes de no informar resultados de Alb-Q por presentar discrepancias respecto al valor de Alb o de no informar la cuantificación de un CM con movilidad de beta globulina. En paralelo, el control interlaboratorial demostró su utilidad en detectar un sesgo negativo en los resultados de Alb-Q de un laboratorio para ambas muestras de un mismo evento.

Al descontar los rechazos de los resultados del fraccionamiento proteico vinculados a rechazos en el valor de PT, se puede decir que los resultados del fraccionamiento proteico rechazados por una real falta de concordancia entre los distintos laboratorios se reducen virtualmente a cero. Cabe destacar que la excelente reproducibilidad en términos cuantitativos que se ha podido demostrar para la realización del PRE en todas sus fracciones, utilizando a la EC como metodología, se produce en el contexto del uso de plataformas de la única marca comercial disponible (Minicap® Sebia – 2 capilares o Capillarys® Sebia – 8 capilares). Otros resultados podrían surgir de la comparación con plataformas o marcas alternativas (19).

Distinto es el caso de las determinaciones de PT y Alb-Q donde se ha encontrado un mayor número de discrepancias. Las explicaciones pueden ser múltiples. Por un lado, por la falta de patrones primarios internacionales que permitan una estandarización adecuada de estas determinaciones y, por otro, debe contemplarse el uso de distintas plataformas y marcas de autoanalizadores de química clínica por parte de los laboratorios participantes (20), entre otras posibles causas como la mayor dependencia de una adecuada homogeneización de la muestra.

Independientemente de la aceptación de los resultados, los $CV_{inter}\%$ obtenidos fueron menores que los $CV\%$ de referencia para todas las determinaciones/fracciones a excepción de las fracciones albúmina, α_2 y β en %. En el caso de la Alb% la diferencia fue mínima

y a valores de CV% muy bajos (1,8% vs. 1,3%) por lo que dicha diferencia podría considerarse clínicamente no significativa; mientras que, para las fracciones α_2 y β en porcentaje, las diferencias fueron ligeramente mayores (α_2 3,5% vs. 2,6% y β 4,3% vs. 2,5%). Esto se puede explicar ya que el valle de separación entre las fracciones α_2 y β del PRE-EC está condicionado por la gran heterogeneidad de la fracción α_2 , lo que dificulta la delimitación de dichas fracciones, sujeta al criterio adoptado por el operador. Vale la pena destacar que todos los CV_{inter}% para las fracciones en g/dL fueron menores que los CV% de referencia. Dicha expresión de resultados, en valores absolutos, acompañados de modo opcional por los valores relativos, es la recomendada por la mayoría de los consensos publicados (21) (22) (23) (24). A su vez, este estudio permitió demostrar que se cumplen los requisitos de calidad de CV% deseable según variabilidad biológica, a excepción de las fracciones Alb y β en g/dL, para las cuales fueron superados por diferencias mínimas (2,8% vs. 2,1% y 5,8% vs. 5,1%, respectivamente). En contrapartida, dichos requisitos no fueron alcanzados para las determinaciones de PT y Alb-Q debido a su elevada exigencia (2,7% vs. 1,4% y 4,6% vs. 1,6%), por lo que sería recomendable utilizar requisitos de calidad mínima para dichas determinaciones (20). En todo caso, los CV_{inter}% obtenidos, menores del 5-10%, se encuentran por debajo de (o son comparables a) los CV_{inter}% reportados para muchas otras determinaciones de rutina, como ciertos inmunoensayos para la determinación de hormonas, apoyando la idea de que el PRE es una determinación precisa para el seguimiento de las gammopatías monoclonales.

Respecto a la cuantificación de CM, todos los laboratorios utilizan el método ortogonal o a línea de base para su integración. Sin lugar a dudas, la detección, cuantificación e informe de la concentración de los CM son unas de las principales utilidades clínicas del PRE, no siempre desprovista de desafíos en función de: la movilidad electroforética, el grado de definición del CM como único o múltiples picos según su capacidad de agregación y/o modificaciones postraduccionales como desaminaciones, la presencia o no de inmunoparesia según la cantidad de inmunoglobulinas policlonales que contribuyen al fondo del electroferograma, la presencia de otros perfiles proteicos o interferencias concomitantes, etc. (11) (12).

Todos los resultados expresados en g/dL (rango promedio 0,68-2,80 g/dL) fueron comparables con CV_{inter}% promedio de 4,7% (2,5-7,5%), variabilidad que se encuentra en línea con la publicada en la literatura para sueros adicionados con anticuerpos monoclonales (daratumumab, movilidad en gamma lenta): 7,6% para CM de 0,20 g/dL y 3,2% para CM de 1,00 g/dL por EC y cuantificación a línea de base en una comparación interlaboratorial de 8 participantes (25). Otras publicaciones informaron CV_{inter}% manifiestamente mayores: usando la misma estrategia de sueros adicionados con daratumumab en concentración de 0,50 g/dL obtuvieron un CV_{inter}% de 23% (n=67 laboratorios sin discriminar por método) y usando sueros de 5 pacientes con gammopatías monoclonales que requirieron

plasmaféresis, todos con CM en zona gamma de concentración 0,33-3,94 g/dL, obtuvieron $CV_{inter}\%$ de 25% (15,5-36,9%) (n=73 laboratorios sin discriminar por método en un período de 5 años) (26). A lo largo de este proyecto, se enviaron 5 CM de distinta movilidad (incluso no gamma) y concentración y se obtuvieron resultados comparables con baja variabilidad interlaboratorial. Vale la pena destacar que todos los laboratorios participantes informaron la concentración de los CM en todos los eventos (salvo un laboratorio ante un CM con movilidad beta), aun cuando no todos ellos informan dicho valor en el protocolo de laboratorio que entregan a sus pacientes. Esto no sólo tiene impacto en el seguimiento de los pacientes con gammopatías monoclonales a lo largo del tiempo, que puedan acudir potencialmente a distintos laboratorios, sino que es una evidencia importante que sustenta la obligatoriedad de la inclusión de la cuantificación de los CM en los informes de resultados del PRE.

Análisis cualitativo

En la discusión de las variables cualitativas se podrían incluir una serie de elementos cuya información fue recabada en el formulario de inscripción al control interlaboratorial PRECAP. Variables tales como las magnitudes y unidades informadas, los valores de referencia, la transmisión de la curva al protocolo del paciente, la realización de observaciones y sugerencias (comentario interpretativo) por parte de los profesionales competentes, la calidad de dichos comentarios en términos de estructura/extensión/complejidad y terminología, los perfiles ante los cuales se realizan dichos comentarios, el informe de la cuantificación de CM, entre otras, son componentes del informe del PRE donde se evidenció una gran disparidad entre los laboratorios, independientemente de las diferencias halladas en los comentarios interpretativos realizados para cada perfil/muestra enviada.

La posibilidad de incluir un comentario interpretativo en el informe final de las determinaciones de laboratorio es un tema que ha sido abordado con mucho interés en la bibliografía durante los últimos años. Autores como Plebani y otros, en representación del grupo de trabajo de la IFCC para la Armonización del Aseguramiento de la Calidad de los Comentarios Interpretativos, han descrito las situaciones ante las cuales implementar dichos comentarios, sus beneficios y limitaciones, y los interrogantes que plantea su uso (27). Se plantea como una posibilidad de brindar valor agregado a los resultados, contribuyendo a la seguridad del paciente y a la valorización de la labor profesional como agente sanitario de atención colaborativa (28). Por otro lado, prima la falta de armonización, tal como se ha observado en el presente estudio, que podría contribuir potencialmente a un error diagnóstico si no se procura una adecuada formación y control del profesional que realiza los comentarios (29). Esta bibliografía general menciona explícitamente a las pruebas complejas como el PRE como una prueba de laboratorio imprescindible para la realización de comentarios

interpretativos. A su vez, brinda una serie de recomendaciones en general sobre los puntos que deben tratarse para asegurar la calidad de dichos comentarios, a saber: definición de la información a comentar (resaltar datos analíticos, descripción de patrones, interpretación del resultado en función del paciente, realización de sugerencias), uso y estructuración de las palabras, extensión del comentario, trazabilidad del mismo, disposición en el informe, capacitación y evaluación del profesional que realiza el comentario (30).

Como ha surgido del presente estudio, el diseño de PAEE orientados a la evaluación de los comentarios interpretativos emerge como una herramienta sumamente útil para la armonización de dichos comentarios puertas afuera e, incluso, puertas adentro del laboratorio, cuando hay más de un profesional que realiza los comentarios.

Sin embargo, el análisis cualitativo resultó complejo, no solamente por la gran diversidad de información incluida, estructura y realización de sugerencias para cada perfil en particular, sino también por la ausencia de un criterio marco en nuestro medio. Para subsanar dicha ausencia, se decidió incluir en el informe confeccionado para cada laboratorio, el listado de todos los comentarios interpretativos realizados para cada perfil/muestra y, a la vez, un análisis de concordancias y discrepancias en general, sin establecer ningún comentario como el acertado. Para poder analizar el grado de concordancias y discrepancias de una forma numérica, y sólo a los efectos de la escritura de este trabajo, se decidió establecer el comentario realizado por el laboratorio organizador como el comentario interpretativo “de referencia”. A pesar de la excelente concordancia en los resultados cuantitativos obtenidos, el grado de discrepancias global respecto al laboratorio organizador resultó en un destacable 45%, con 34% de diferencias parciales y un 11% de diferencias importantes. Sin lugar a dudas, esta falta de armonización en la realización de comentarios interpretativos para el PRE-EC es una oportunidad de mejora aún pendiente.

En los últimos años, distintas organizaciones de diversos países o regiones se han abocado a dicha tarea generando documentos de consenso de aplicación local que fueron publicados y están disponibles como material de consulta a nivel internacional, para aquellos países donde aún no se han implementado (21) (22) (23) (24). En la Argentina vale la pena comentar que el Foro de Proteínas se encuentra trabajando en este tema y ya se ha realizado una primera publicación con una encuesta, que a nivel nacional observó que PRE-EC es una herramienta utilizada por numerosos laboratorios (3).

Es de notar que la necesidad puede converger en una urgencia: la posibilidad de “automatizar las interpretaciones del PRE a nivel de experto” a través de estrategias de *deep learning*, que es una realidad factible que debería estar sustentada en consensos previamente establecidos (31).

En conclusión, la implementación del control interlaboratorial se cumplimentó de acuerdo al diseño propuesto y se valoró la utilidad del mismo, planteándose la necesidad de su continuación en el

tiempo, para lo cual sería óptima la incorporación de nuevos participantes, hecho que avalaría un abordaje estadístico distinto, independizándose de los resultados del laboratorio organizador. Prácticamente todos los resultados cuantitativos fueron estadísticamente comparables para un gran número de muestras y perfiles clínicos, por lo que se puede concluir que la realización del PRE-EC es una técnica de alta reproducibilidad entre los laboratorios que utilizan la misma plataforma, hecho que permitirá en el futuro orientar los esfuerzos al análisis de los resultados cualitativos. En línea con las últimas publicaciones internacionales y, debido a la falta de consensos, el desafío continúa siendo la interpretación y modo de informe de resultados.

Correspondencia

Bioq. BENJAMÍN FEDERICO BARAKIAN
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica
Clínica. Junín 956, CP1113, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

Correo electrónico: benjaminbarakian@gmail.com;
bbarakian@docente.ffyb.uba.ar

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Referencias bibliográficas

1. Keren DF, Humphrey RL. Clinical indications and applications of serum and urine protein electrophoresis. En: Detrick B, Schmitz JL, Hamilton RG, editors. Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology. Washington, DC, EEUU: ASM Press; 2016. p. 74-88.
2. Keren DF, Bocsi G, Billman BL, Etzell J, Faix JD, Kumar S, *et al.* Laboratory detection and initial diagnosis of monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 2022; 146 (5): 575-90.
3. Acastello NE, Arco SE, Baquío MI, Bovone NS, Crispiani IA, De Marco B, *et al.* Estado del arte en el área de proteínas. Resultados de la encuesta realizada por el Foro de Proteínas desde octubre de 2018 a marzo de 2019 en Argentina. Bioquím Patol Clín 2021; 85 (3): 26-31.
4. Sebia. Instrucciones de uso MINICAP PROTEIN(E) 6 (Ref. 2203 y Ref. 2223). Disponible en: URL [https:// extranet.sebia.com/sites/site/files/pdfs/12203_us.pdf](https://extranet.sebia.com/sites/site/files/pdfs/12203_us.pdf). (Fecha de acceso: 6 de diciembre de 2019).
5. Osatinsky R. ¿Qué es la electroforesis capilar? Bioquím Patol Clín 2007; 71 (2): 60-6.
6. Castagnino JM. Electroforesis capilar: nuevos aportes y su importancia nanotecnológica. Acta Bioquím Clín Latinoam 2009; 43 (2): 175-6.
7. Howard BM, Kuh A, Rezavi L, Caturegli P. A comparison of gel (Hydragel 30) and capillary (Capillarys III Tera) electrophoresis for the characterization of human serum proteins. Pract Lab Med 2021; 25: e233.
8. Kim H-K, Park H-D, Lee S-G, Chae H, Song SH, Lee Y-W, *et al.* Immunosuppressive drug measurement by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry: interlaboratory comparison in the Korean clinical laboratories. Ann Lab Med 2021; 41 (3): 268-76.
9. Deng K, Uhlig S, Ip HS, Lea Killian M, Goodman LB, Nemser S, *et al.* Interlaboratory comparison of SARSCoV2 molecular detection assays in use by U.S. veterinary diagnostic laboratories. J Vet Diagn Invest 2021; 33 (6): 1039-51.
10. Zheng K, Wu L, He Z, Yang B, Yang Y. Measurement of the total protein in serum by biuret method with uncertainty evaluation. Measurement 2017; 112: 16-21.
11. Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. Clin Chem Lab Med 2016; 54 (6): 947-61.
12. Regeniter A, Siede WH. Peaks and tails: evaluation of irregularities in capillary serum protein electrophoresis. Clin Biochem 2018; 51: 48-55.
13. Barakian BF, Martínez VJ, Tommasi A, Gorino C, Borgonovo N, Bresciani A, *et al.* Interferencia por iopamidol en el proteinograma

- por electroforesis capilar y su relación con la función renal. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2019; 16: 93-100.
14. CLSI. QMS24-ED3. Using proficiency testing and alternative assesment to improve medical laboratory qualtiy; Approved guideline - Third edition. Clinical and Laboratory Standards Institute; Wayne, PA, USA. 2016.
 15. CLSI. GP29-A2 Assessment of laboratory tests when proficiency testing is not available; Approved guideline - Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute; Wayne, PA, USA. 2008.
 16. Norma IRAM-ISO/IEC 17043: 2010. Evaluación de la conformidad - Requisitos generales para los ensayos de aptitud.
 17. Guidelines for the Safe Transport of Infectious Substances and Diagnostic Specimens. World Health Organization, Geneva. 1997.
 18. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual 4th edition. World Health Organization. Geneva 2020.
 19. Šegulja D, Šparakl T, Rogić D. Applied capillary electrophoresis system affects screening for monoclonal gammopathy in serum: verification study of two eight-capillary systems. *Scand J Clin Lab Invest* 2022; 82 (2): 85-9.
 20. García M, Madalena L, Gasparini S, Bresciani P, Alejandre M, Facio ML. El laboratorio de proteínas: conceptos sobre calidad analítica y buenas prácticas. Primera edición. Buenos Aires: Editorial EUDEBA; 2017.
 21. Tate J, Caldwell G, Daly J, Gillis D, Jenkins M, Jovanovich S, *et al*. Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. *Ann Clin Biochem* 2012; 49 (3): 242-56.
 22. Pérez Surribas D, Cárdenas Fernández MC, Zapico Muñiz D. Recomendaciones sobre la separación electroforética de las proteínas plasmáticas en suero. *Documentos de la SEQC*. 2014: 91-104.
 23. Booth RA, McCudden CR, Balion CM, Blasutig IM, Bouhtiauy I, Rodriguez-Capote K, *et al*. Candidate recommendations for protein electrophoresis reporting from the Canadian Society of Clinical Chemists Monoclonal Gammopathy Working Group. *Clin Biochem* 2018; 51: 10-20.
 24. Valenzuela B, Castillo C, Galdames AM, Mansilla L, Santis I. Recomendaciones para lectura e interpretación de electroforesis de proteínas e inmunofijación de proteínas (suero y orina). *Documentos técnicos para el laboratorio clínico del Instituto de Salud Pública del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile*. 2019; 5.
 25. Turner KA, Frinack JL, Ettore MW, Tate JR, Graziani MS, Jacobs JFM, *et al*. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part I: factors impacting limit of quantitation of serum protein electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (4): 533-46.

26. Angelino K, Jacobs CM. External quality assessment of M-protein diagnostics: a realistic impression of the accuracy and precision of M-protein quantification. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59: 1063-8.
27. Plebani M. Interpretative commenting: a tool for improving the laboratory-clinical interface. *Clin Chim Acta* 2009; 404 (1): 46-51.
28. Watson ID, Wilkie P, Hannan A, Beastall GH. Role of laboratory medicine in collaborative healthcare. *Clin Chem Lab Med* 2018; 57 (1): 134-42.
29. Vasikaran S, Sikaris K, Kilpatrick E, French J, Badrick T, Osypiw J, *et al.* Assuring the quality of interpretative comments in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (12): 1901-11.
30. Flatman R. Terminology, units and reporting - how harmonized do we need to be? *Clin Chem Lab Med* 2018; 57 (1): 1-11.
31. Chabrun F, Dieu X, Ferre M, Gaillard O, Mery A, Chao de la Barca JM, *et al.* Achieving expert-level interpretation of serum protein electrophoresis through deep learning driven by human reasoning. *Clin Chem* 2021; 67 (10): 1406-14.

Notas

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo. Vale aclarar que el Laboratorio de Proteínas del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, al igual que todos los laboratorios participantes, trabajan con equipamiento y reactivos de electroforesis capilar de la marca comercial Sebia®.

Notas de autor

- 1 Bioquímico, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Química Clínica.
- 2 Bioquímica, Doctora de la Universidad de Buenos Aires.

benjaminbarakian@gmail.com