



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-74992945- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-74992945- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta de los Productos médicos para diagnóstico *in vitro* denominados **1) Cat N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II, 2) Cat N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II, 3) Cat N° 8333637190 – CalSet PIVKA-II, 4) Cat N° 8333645190 – PreciControl HC.**

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99. Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos Médicos para Diagnóstico *in vitro* que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia y corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM de los productos médicos para diagnóstico *in vitro* objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de los productos médicos para diagnóstico *in vitro* denominados **1) Cat N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II, 2) Cat N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II, 3) Cat N° 8333637190 – CalSet PIVKA-II, 4) Cat N° 8333645190 – PreciControl HC.** de acuerdo con lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y de instrucciones de uso que obran en documento GEDO N° IF-2022-32453892-APN-INPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-740-759”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

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

#### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

**NOMBRE COMERCIAL:** 1) Cat N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II, 2) Cat N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II, 3) Cat N° 8333637190 – CalSet PIVKA-II, 4) Cat N° 8333645190 – PreciControl HC.

**INDICACION DE USO:** Catálogo N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II, por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos. Este test se utiliza como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta los resultados de otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el manejo clínico. Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) “ECLIA” está concebido para su empleo en los inmunoanalizadores cobas e.

Catálogo N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II, por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos. Este test se utiliza como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta los resultados de otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el manejo clínico. Este inmunoensayo “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 402 y cobas e 801.

Catálogo N° 8333637190 – CalSet PIVKA-II CalSet PIVKA-II sirve para calibrar el test cuantitativo Elecsys

PIVKA-II en los inmunoanalizadores cobas e. CalSet PIVKA-II es un suero equino liofilizado completado con proteína humana inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II) (recombinante, de cultivo celular) en dos intervalos de concentración.

Catálogo N° 8333645190 – PreciControl HCC PreciControl HCC se usa para el control de calidad del inmunoensayo Elecsys PIVKA-II en los inmunoanalizadores cobas e. PreciControl HCC es un suero de control liofilizado basado en suero equino en dos intervalos de concentración. Los controles sirven para controlar la exactitud del inmunoensayo Elecsys PIVKA-II.

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** Catálogo N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II Envase por 100 determinaciones. El pack de reactivos está etiquetado como PIVKA. M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL: Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante. R1 Anticuerpo anti-PIVKA-II~biotina (tapa gris), 1 frasco, 10.0 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con biotina 1.2 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante. R2 Anticuerpo anti-PIVKA-II~Ru(bpy) (tapa negra), 1 frasco, 10.0 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con quelato de rutenio 2.0 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante. Catálogo N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II Envase por 300 determinaciones. El cobas e pack está etiquetado como PIVKA. M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 12.4 mL: Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante. R1 Anticuerpo anti-PIVKA-II~biotina, 1 frasco, 19.7 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con biotina 1.2 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante. R2 Anticuerpo anti-PIVKA-II~Ru(bpy), 1 frasco, 19.7 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con quelato de rutenio 2.0 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante. Catálogo N° 8333637190 – CalSet PIVKA-II Envase de 4 x 1.0 mL ■ PIVKA Cal1: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 1 c/u ■ PIVKA Cal2: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 2 c/u PIVKA-II recombinante de cultivo celular, también llamada des-γ-carboxiprotrombina (DCP) en dos intervalos de concentración (aproximadamente 12 ng/mL y aproximadamente 2300 ng/mL) en una matriz de suero equino; conservante. Catálogo N° 8333645190 – PreciControl HCC Envase de 4 x 1.0 mL ■ PC HCC 1: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de suero de control ■ PC HCC 2: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de suero de control Proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II) (recombinante, de cultivo celular, también llamada des-γ-carboxiprotrombina [DCP]) en dos intervalos de concentración (aproximadamente 23 ng/mL y aproximadamente 350 ng/mL) en una matriz de suero equino.

**PERÍODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE PRESENTACIÓN:** El reactivo Elecsys PIVKA-II, CalSet PIVKA-II y PreciControl HCC 15 (quince) meses desde la fecha de elaboración, conservado a 2-8 ° C.

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:** para todos Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305, Mannheim Alemania.

**CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA:** Venta exclusiva a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

EX-2020-74992945- -APN-DGA#ANMAT

fd

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.06.09 13:31:28 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.09 13:31:30 -03:00

# **PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES**

REF		SYSTEM
08333602 190	100	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

## Español

### Información del sistema

Analizador **cobas e 411**: número de test 1580

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: código de aplicación 470

### Advertencia

El valor medido de PIVKA-II de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de PIVKA-II empleado. Los valores de PIVKA-II de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse entre sí pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico.

### Uso previsto

Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II, por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos. Este test se utiliza como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta los resultados de otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el manejo clínico.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los inmunoanalizadores **cobas e**.

### Características

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más común del mundo y constituye más del 90 % del cáncer hepático primario.<sup>1,2</sup> A nivel mundial, es la segunda causa más común de muerte por cáncer en los hombres y la sexta en las mujeres. Los principales factores de riesgo para desarrollar CHC son la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o de la hepatitis C (VHC), tal como lo indica la fuerte correlación entre la prevalencia de CHC y hepatitis B y C crónicas.<sup>3</sup> El diagnóstico del CHC depende de hallazgos típicos de imágenes de cortes transversales como p. ej. la hipervascularidad arterial, así como del lavado de agentes de contraste en tiempo portal y tardío. Si no existe un corte transversal típico, se recomienda efectuar una biopsia hepática.<sup>4</sup>

Dado que la mayoría de los CHC se desarrollan en hígados cirróticos,<sup>5</sup> se recomienda la vigilancia ecográfica de pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada.<sup>6,7,8,9</sup> Sin embargo, la calidad del ultrasonido depende del operador y es menor en pacientes obesos y con sobrepeso además de no ser óptima para la detección temprana del CHC.<sup>10,11</sup> Por esto, se recomienda la adición de biomarcadores.<sup>12</sup> La  $\alpha$ 1-fetoproteína (AFP) es el marcador más utilizado para los tumores hepáticos primarios en todo el mundo. La AFP está elevada durante la hepatocarcinogénesis pero también puede encontrarse en otros tumores como el cáncer testicular, embrionario<sup>13</sup> o gástrico.<sup>14</sup> Los pacientes con CHC presentan sensibilidades del 39 % al 65 % y especificidades del 76 % al 94 % para la AFP.<sup>15</sup> La divergencia en la sensibilidad y especificidad de la AFP en los estudios realizados se debe probablemente a una variedad de factores que incluyen etiologías, diseños de estudio y valores de corte diferentes. Tanto la proteína inducida por ausencia o antagonismo de la vitamina K (PIVKA-II; también llamada des- $\gamma$ -carboxiprotrombina [DCP]) como la AFP-L3 % (aglutinina de *Lens culinaris*-fracción reactiva de  $\alpha$ -fetoproteína [AFP-L3] expresada como porcentaje de AFP) han sido identificadas como biomarcadores prometedores, los cuales pueden tener utilidad en el seguimiento, el diagnóstico y el manejo del CHC.<sup>16,17</sup>

La PIVKA-II es una variante anormal de la protrombina secretada al torrente sanguíneo cuando la actividad de la carboxilasa dependiente de la vitamina K del hígado es inhibida a causa de la ausencia de vitamina K o la presencia de antagonistas de la vitamina K.<sup>16,18</sup> En diferentes estudios, en su mayoría con cohortes asiáticas, la PIVKA-II sérica tiene una sensibilidad del 48-62 %, una especificidad del 81-98 % y una precisión del 59-84 % en el diagnóstico del CHC.<sup>19,20,21,22</sup> Según estudios recientes, la PIVKA-II tiene una mayor eficacia diagnóstica que la AFP para diferenciar entre hepatopatías sin y con CHC. Adicionalmente, la combinación de ambos

marcadores podría mejorar significativamente el diagnóstico.<sup>23</sup> En otro estudio en el que se compararon PIVKA-II, AFP y AFP-L3 %, PIVKA-II fue significativamente superior a los otros parámetros diferenciando el cáncer primario de hígado de la cirrosis (sensibilidad del 86 % y especificidad del 93 %).<sup>24</sup> PIVKA-II es un predictor independiente de la presencia de CHC y un mejor biomarcador diagnóstico que la AFP para diferenciar entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas en pacientes cirróticos con evidencia inicial por ultrasonido de nódulos hepáticos sospechosos.<sup>25</sup>

### Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 40  $\mu$ L de muestra se prediluyen automáticamente con Diluent Universal 2 a 1:5. El antígeno (20  $\mu$ L de muestra prediluida), un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-PIVKA-II y un anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II marcado con quelato de rutenio<sup>a)</sup> forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como PIVKA.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpo anti-PIVKA-II-biotina (tapa gris), 1 frasco, 10,0 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con biotina 1.2 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-PIVKA-II-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tapa negra), 1 frasco, 10,0 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con quelato de rutenio 2.0 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.  
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.  
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.  
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

### Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

# Elecsys PIVKA-II

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores	8 semanas

## Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio o con EDTA di o tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente 0.9-1.1, coeficiente de correlación  $\geq 0.95$ .

Estable durante 5 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 12 semanas a -20 °C ( $\pm 5$  °C). Las muestras pueden congelarse hasta 3 veces.

(Criterio de aceptación para suero y plasma:  $\leq 30$  ng/mL  $\pm 4.5$  ng/mL;  $> 30$  ng/mL  $\pm 15$  %.)

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 08333637190, CalSet PIVKA-II para 4 x 1.0 mL
- [REF] 08333645190, PreciControl HCC para 4 x 1.0 mL
- [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**

Accesorios para el analizador **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- [REF] 11933159001, Adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Material adicional para los analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema

- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Accesorios para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente (excepto en el analizador **cobas e 602**).

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: se necesita la solución PreClean M.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

## Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a des-y-carboxiprotrombina recombinante purificada.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

*Intervalo de calibraciones:* efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 28 días si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (si se emplea el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

## Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl HCC 1 y 2.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en ng/mL.

## Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las sustancias y fármacos endógenos siguientes sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

### Sustancias endógenas

Componente	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 66 mg/dL o ≤ 1129 μmol/L
Hemoglobina	≤ 1000 mg/dL o ≤ 0.621 mmol/L
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 300 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1200 UI/mL
IgG	≤ 7 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL
Albumina	≤ 7.0 g/dL

Criterio: recuperación ± 3.0 ng/mL del valor inicial ≤ 30 ng/mL y dentro de ± 10 % del valor inicial > 30 ng/mL.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) a concentraciones de PIVKA-II de hasta 145000 ng/mL.

Se analizaron in vitro 17 fármacos de uso común sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

### Fármacos de uso común

Fármaco	Concentración analizada
Acetilcisteína	553 μg/mL
Ampicilina sódica	1000 μg/mL
Ácido ascórbico	300 μg/mL
Ciclosporina	5.00 μg/mL
Cefoxitina	2500 μg/mL
Heparina	5000 UI/L
Levodopa	20.0 μg/mL
Metildopa + 1.5	20.0 μg/mL
Metronidazol	200 μg/mL
Fenilbutazona	400 μg/mL
Doxiciclina	50.0 μg/mL
Acetilsalicílico, ácido	1000 μg/mL
Rifampicina	60.0 μg/mL
Paracetamol	200 μg/mL
Ibuprofeno	500 μg/mL
Teofilina	100 μg/mL
Itraconazol	50.0 μg/mL

Se analizaron adicionalmente los siguientes fármacos especiales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

### Fármacos especiales

Fármaco	Concentración analizada
5-FU (fluorouracilo)	900 μg/mL
Doxorrubicina	165 μg/mL

Fármaco	Concentración analizada
Cisplatino	180 μg/mL
Mitomicina	25.0 μg/mL
Epoetina	25 mU/L
Metoclopramida	7.50 μg/mL
Neupogen	0.9 μg/mL
Dexametasona	20.0 μg/mL
Sorafenib	800 μg/mL
SN-38	525 μg/mL
Interferón alfa pegilado	0.026 μg/mL
Vitamina K	0.09 μg/mL
Ribavirina	1200 μg/mL
Trifosfato análogo de la uridina de sofosbuvir	80.0 μg/mL
Entecavir	1.00 μg/mL
Tenofovir	245 μg/mL
Ledipasvir	18.0 μg/mL
Daclatasvir	60.0 μg/mL

Las interferencias por fármacos se miden según las recomendaciones dadas en las guías EP07 y EP37 del CLSI y en otras publicaciones. No se han caracterizado los efectos de concentraciones que exceden las recomendadas.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

3.5-12000 ng/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 3.5 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 12000 ng/mL.

### Límites inferiores de medición

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco ≤ 3.0 ng/mL

Límite de Detección ≤ 3.5 ng/mL

Límite de Cuantificación ≤ 4.5 ng/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un coeficiente de variación para la precisión intermedia de ≤ 20 %.

Se efectuó un estudio interno en base al protocolo EP17-A2 del CLSI. El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación se determinaron resultando:

	Analizador cobas e 411	Analizadores cobas e 601, cobas e 602
Límite de Blanco (ng/mL)	1.91	2.36
Límite de Detección (ng/mL)	2.26	2.72

El Límite de Cuantificación se determinó con  $\geq 4$  muestras de suero humano durante 5 días en 5 réplicas con 1 analizador calculándose un coeficiente de variación para la precisión intermedia de  $\leq 20\%$ . El Límite de Cuantificación fue de 2.98 ng/mL.

### Linealidad

El test Elecsys PIVKA-II es lineal dentro del intervalo de medición de 3.5 a 12000 ng/mL. Las muestras se prepararon según el protocolo EP6-A del CLSI, diluyendo en diferentes pasos 3 muestras de suero y 3 de plasma con Diluent Universal 2 empezando con  $> 12000$  ng/mL y bajando la concentración hasta el Límite de Detección.

### Dilución

Las muestras con concentraciones de PIVKA-II superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente con Diluent Universal 2. La dilución recomendada es de 1:10. La concentración de la muestra diluida debe superar los 1200 ng/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

### Valores teóricos

Los siguientes valores de PIVKA-II (ng/mL) se encontraron en muestras de suero de 811 adultos aparentemente sanos (431 hombres y 380 mujeres; entre ellos 803 adultos caucásicos) de entre 20 y 79 años de edad (edad media 47.05):

	Mín./máx.	Valor medio DE	Mediana (IC <sup>b</sup> 95 %)	Percentil 95 (IC del 95 %)
Todos (N = 811)	8.40/131	19.7 (6.38)	18.7 (18.4; 19.0)	28.4 (26.9; 29.4)
Mujeres (N = 380)	8.40/54.4	19.2 (5.32)	18.1 (17.7; 18.7)	27.8 (26.7; 31.1)
Hombres (N = 431)	11.2/131	20.3 (7.15)	19.0 (18.7; 19.6)	28.6 (26.7; 30.0)

b) IC = intervalo de confianza

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

### Cohorte de estudio para evaluar el rendimiento clínico de PIVKA-II

Se efectuó un estudio con 376 pacientes con enfermedad hepática. De éstos, 168 sufrieron de CHC y 208 tenían hepatopatías sin diagnóstico de CHC (control).

	Edad media	Sexo (masculino, %)	Raza				
			asiática (%)	caucásica (%)	negra (%)	otra (%)	faltante (%)
Control (N = 208)	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
CHC (N = 168)	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

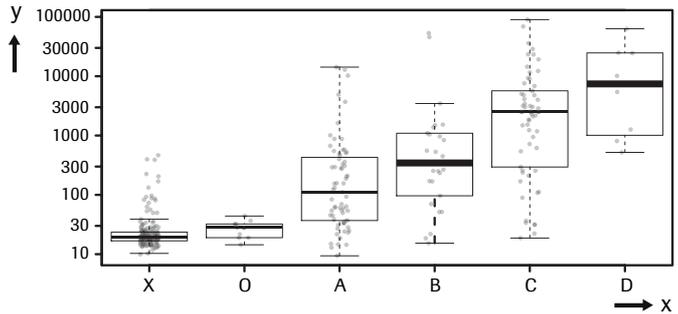
### Intervalo de concentración PIVKA-II en pacientes con CHC en comparación con controles

La tabla y la gráfica siguientes indican el intervalo de concentración PIVKA-II en muestras de pacientes con CHC estadiados según la clasificación clínica de cáncer de hígado de Barcelona (BCLC)<sup>26</sup> en comparación con controles. Para los 168 pacientes con un diagnóstico de CHC, la concentración de PIVKA-II aumentó con la progresión de la enfermedad. Todas las concentraciones se indican en ng/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

Estadio de la enfermedad	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Del 25 al 75 % <sup>c)</sup>
Control <sup>d)</sup>	208	9.92/465	31.7 (53.9)	19.4	16.8-23.6
Temprano (estadios 0 + A)	77	9.39/14233	783 (2493)	63	32.3-329
BCLC estadio 0	10	14.4/44	27.5 (9.14)	28.1	-
BCLC estadio A	67	9.39/14233	895 (2657)	111	36.5-460
Tardío (estadios B, C y D)	91	15.3/89918	7468 (15840)	1486	252-5056
BCLC estadio B	26	15.3/53067	4378 (13319)	357	96.4-1094
BCLC estadio C	57	18.7/89918	7636 (15858)	2508	295-5672
BCLC estadio D	8	520/62941	16309 (21339)	7785	-

c) No calculado si el número de muestras era igual o inferior a 20

d) En la siguiente representación gráfica, este grupo se designa con una "X".



x ---> X: Control; O: estadio 0; A: estadio A; B: estadio B; C: estadio C; D: estadio D

y ---> PIVKA-II (ng/mL)

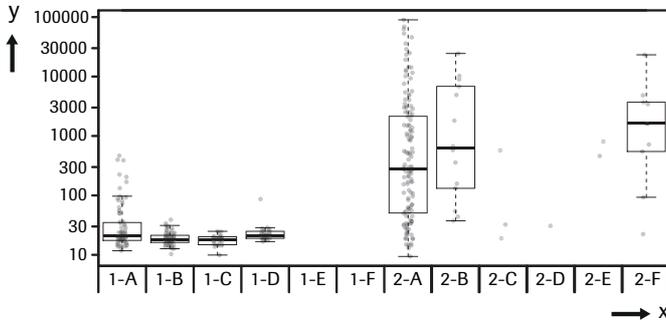
### La concentración de PIVKA-II y la etiología de la enfermedad

La concentración de PIVKA-II según etiología para los dos grupos de pacientes (Control, 1-A a 1-F y CHC, 2-A a 2-F) se muestra en la tabla y gráfica siguientes.

Grupo	Etiología <sup>e)</sup>	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Del 25 al 75 % <sup>c)</sup>
1-A	Cirrosis	79	11.7/465	50.6 (83.9)	20.7	17.4-35.7
1-B	Hepatitis B	72	10.3/39	19.4 (5.26)	18.2	16.1-21.3
1-C	Hepatitis C	27	9.92/24.9	18.0 (3.5)	18.2	14.8-20.4
1-D	NASH <sup>f)</sup>	30	16.7/86.7	23.8 (12.3)	21.3	18.9-24.9
1-E	ALD <sup>g)</sup>	0	-	-	-	-
1-F	Otras	0	-	-	-	-
2-A	Cirrosis	139	9.39/89918	4608 (13126)	277	49.7-2177

Grupo	Etiología <sup>e)</sup>	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Del 25 al 75 % <sup>c)</sup>
2-B	Hepatitis B	14	37.3/24432	4229 (6831)	625	-
2-C	Hepatitis C	3	19/571	208 (315)	32.3	-
2-D	NASH <sup>f)</sup>	1	-	30.7 (-)	-	-
2-E	ALD <sup>g)</sup>	2	460/807	633 (245)	633	-
2-F	Otras	9	22.3/23205	4240 (7322)	1620	-

e) Todas las etiologías son no cirróticas, con excepción de la propia cirrosis  
 f) Esteatohepatitis no alcohólica  
 g) Enfermedad hepática alcohólica



y----> PIVKA-II (ng/mL)

### Rendimiento clínico del test Elecsys PIVKA-II para la detección del CHC

A continuación, se muestran la sensibilidad y especificidad del test Elecsys PIVKA-II en la detección del CHC con un punto de corte de 28.4 ng/mL (percentil 95 en la población aparentemente sana) y los resultados del análisis ROC (receiver operating characteristic).

	CHC, en total	CHC, estadio temprano <sup>h)</sup>	CHC, estadio tardío <sup>i)</sup>
Sensibilidad (IC del 95 %)	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)	77.9 % (67 %, 86.6 %)	94.5 % (87.6 %, 98.2 %)
Especificidad (IC del 95 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)
ROC ABC <sup>j)</sup>	90.8 %	84.7 %	95.9 %

h) Estadios BCLC 0, A  
 i) Estadios BCLC B, C, D  
 j) Área bajo la curva

	Cirrosis	Hep. B	Hep. C	NASH	ALD	Otros
Sensibilidad (IC del 95 %) <sup>k)</sup>	85.6 % (78.7 %, 91 %)	-	-	-	-	-
Especificidad (IC del 95 %) <sup>k)</sup>	68.4 % (56.9 %, 78.4 %)	90.3 % (81 %, 96 %)	100 % (87.2 %, 100 %)	93.3 % (77.9 %, 99.2 %)	-	-

	Cirrosis	Hep. B	Hep. C	NASH	ALD	Otros
ROC ABC <sup>j)</sup>	85.6 %	97.3 %		96.4 %		

k) No calculada si el número de muestras es igual o inferior a 20

### Puntos de corte del test Elecsys PIVKA-II a la sensibilidad o especificidad indicada

Las tablas siguientes indican el rendimiento clínico del test Elecsys PIVKA-II a diferentes puntos de corte a la sensibilidad o especificidad indicada.

Especificidad	Punto de corte de PIVKA-II (ng/mL)	Sensibilidad (IC del 95 %)
95 %	86.7	67.9 % (60.2 %, 74.8 %)
90 %	35.9	81 % (74.2 %, 86.6 %)
85 %	28.5	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)
80 %	25.3	88.7 % (82.9 %, 93.1 %)
75 %	23.5	89.9 % (84.3 %, 94 %)
70 %	22.7	90.5 % (85 %, 94.5 %)

Sensibilidad	Punto de corte de PIVKA-II (ng/mL)	Especificidad (IC del 95 %)
95 %	18.7	43.3 % (36.4 %, 50.3 %)
90 %	23.1	72.1 % (65.5 %, 78.1 %)
85 %	31.2	87.5 % (82.2 %, 91.7 %)
80 %	36.5	90.4 % (85.5 %, 94 %)
75 %	51.4	91.8 % (87.2 %, 95.2 %)
70 %	63.1	93.3 % (89 %, 96.3 %)

### Valores de PIVKA-II en diferentes enfermedades benignas y malignas

La tabla y la gráfica siguientes muestran la concentración de PIVKA-II (ng/mL) en un panel de muestras de pacientes con hepatopatía benigna, trastorno inmunológico o una enfermedad maligna que no sea CHC (N total 397; edad media 54 años, 58 % femeninas, 39 % asiáticos y 61 % caucásicos).

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Del 25 al 75 % <sup>c)</sup>
A	Hepatopatía benigna <sup>l)</sup>	87	13.3/843	50.7 (134)	20.9	17.1-28.0
B	Artritis reumatoide	38	13.0/51.1	19.5 (6.19)	17.9	16.3-21.8
C	Enfermedad de Crohn	37	11.4/660	38.9 (105)	19.9	17.3-25.8
D	Colitis ulcerosa	30	3.5/71.3	21.6 (10.9)	19.5	17.2-23.1
E	Otras enfermedades autoinmunes <sup>m)</sup>	26	12.2/37.6	21.4 (7.38)	18.0	16.6-26.4
F	Cáncer pulmonar	24	11.3/176	28.5 (32.8)	19.7	16.3-26.1
G	Cáncer de mama	27	15.0/266	33.1 (47.8)	21.3	18.7-27.2
H	Cáncer renal	10	13.9/4015	492 (1257)	24.1	-
I	Colangiocarcinoma <sup>n)</sup>	27	14.5/22463	2313 (5619)	143	42.6-834

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Del 25 al 75 % <sup>c)</sup>
J	Cáncer de páncreas <sup>o)</sup>	10	17.6/3034	674 (966)	211	-
K	Otros cánceres gastrointestinales <sup>p)</sup>	55	12.8/2342	72.1 (314)	19.9	17.5-29.4
L	Cánceres ginecológicos <sup>q)</sup>	26	14.7/3186	151 (619)	21.4	18.8-39.2

l) Enfermedad poliquística hepática, quistes simples, hiperplasia nodular focal, hemangioma, adenoma hepatocelular, enfermedad hepática alcohólica no cirrótica

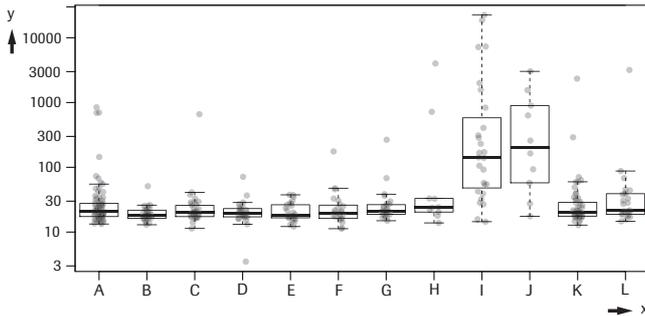
m) Lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune

n) De los 8 pacientes con colangiocarcinoma o cáncer pancreático con una concentración de PIVKA-II > 1000 ng/mL, 5 pacientes tenían evidencia de enfermedad colestásica (por ejemplo, colestasis, colangiitis, ictericia, obstrucción biliar) en el momento de la extracción de sangre. Para los otros 3 pacientes no se pudo obtener información detallada.

o) De los 8 pacientes con colangiocarcinoma o cáncer pancreático con una concentración de PIVKA-II > 1000 ng/mL, 5 pacientes tenían evidencia de enfermedad colestásica (por ejemplo, colestasis, colangiitis, ictericia, obstrucción biliar) en el momento de la extracción de sangre. Para los otros 3 pacientes no se pudo obtener información detallada.

p) Cáncer colorrectal, gástrico y esofágico

q) Cáncer ovárico, endometrial y cervical



y----> PIVKA-II (ng/mL)

### Comparación del rendimiento clínico

El rendimiento clínico del test Elecsys PIVKA-II en cuanto a la discriminación entre casos de CHC (N = 168) y controles de enfermedad (N = 208) se comparó con el de la prueba Fujirebio Lumipulse PIVKA-II mediante análisis ROC: el test Elecsys PIVKA-II presentó un ABC del 90.8 % mientras que el test Fujirebio Lumipulse PIVKA-II tuvo un ABC del 89.4 %.

### Consideraciones importantes

- Para el diagnóstico, los resultados deberían considerarse en combinación con otros aspectos clínicos como por ejemplo los síntomas, los resultados de otras pruebas, la impresión clínica etc.
- Independientemente de los valores obtenidos, la concentración de PIVKA-II no constituye una evidencia absoluta de la presencia o ausencia de una enfermedad maligna. En los pacientes con evidencia o sospecha de cáncer, también deben considerarse otras pruebas y procedimientos que permitan establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados.
- Las concentraciones de PIVKA-II, determinadas para una misma muestra con pruebas de diferentes fabricantes, pueden diferir debido a diferencias en los métodos de análisis y de calibración y en la especificidad de los reactivos.

### Los siguientes factores pueden influir en la concentración individual de PIVKA-II

- Los medicamentos que contienen preparaciones de vitamina K pueden producir valores de PIVKA-II más bajos.

- Los antagonistas de la vitamina K y aquellas afecciones médicas que causan deficiencia de vitamina K (por ejemplo, obstrucción biliar o colestasis) pueden dar lugar a valores de PIVKA-II más altos. Las muestras de pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (warfarina, etc.) no deben analizarse con el test Elecsys PIVKA-II.
- En pacientes con una disfunción renal se han observado concentraciones elevadas de PIVKA-II.<sup>27</sup> En el caso de altos valores de PIVKA-II que no coincidan con el diagnóstico ni con las características clínicas del paciente debería considerarse la evaluación de las concentraciones séricas de creatinina.

### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

### Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador <b>cobas e 411</b>					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Suero humano 1	7.15	0.161	2.20	0.398	5.60
Suero humano 2	18.2	0.302	1.70	0.904	5.00
Suero humano 3	25.3	0.644	2.50	1.45	5.70
Suero humano 4	6659	175	2.60	410	6.20
Suero humano 5	11800	291	2.50	696	5.90
Suero humano 6	10838	269	2.50	652	6.00
PreciControl HCC 1	23.0	0.338	1.50	1.16	5.00
PreciControl HCC 2	348	10.2	2.90	19.1	5.50

Analizadores <b>cobas e 601 y cobas e 602</b>					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Suero humano 1	7.98	0.165	2.10	0.340	4.30
Suero humano 2	19.2	0.309	1.60	0.707	3.70
Suero humano 3	26.4	0.499	1.90	1.10	4.20
Suero humano 4	6368	142	2.20	267	4.20
Suero humano 5	10954	187	1.70	413	3.80
Suero humano 6	10114	179	1.80	373	3.70
PreciControl HCC 1	23.6	0.333	1.40	0.816	3.50
PreciControl HCC 2	344	5.19	1.50	11.8	3.40

### Referencias bibliográficas

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683-1691.
- El-Serafi HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264-1273.
- Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. *Clin Liver Dis* 2011;15:297-306.

- 5 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;14:2:16018.
- 6 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
- 7 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
- 8 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology Research* 2015;45:123-127.
- 9 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2017;11: 317-370.
- 10 Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169-177.
- 11 Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154(6):1706-1718.e1.
- 12 Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-Carboxy Prothrombin and alpha-Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
- 13 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(1):46-50.
- 14 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. *Dig Dis* 2003;21(4):357-362.
- 15 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:108-112.
- 16 Liebmann HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1984;310:1427-1431.
- 17 Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J. Gastroenterol* 2013;19(3):339-346.
- 18 Bertino G, Arditi AM, Boemi PM, et al. A study about mechanisms of des-gamma-carboxy prothrombin's production in hepatocellular carcinoma. *Panminerva Med* 2008;50(3):221-226.
- 19 Bertino G, Arditi AM, Calvagno GS, et al. Prognostic and diagnostic value of des-gamma-carboxy prothrombin in liver cancer. *Drug News Perspect* 2010;23(8):498-508.
- 20 Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37(5):1114-1121.
- 21 Bertino G, Neri S, Bruno CM, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxy prothrombin and squamous cell carcinoma antigen immunoglobulin M complexes in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med* 2011;102(5):363-371.
- 22 Kim MJ, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013;37(6):1371-1378.
- 23 Yu R, Tan Z, Xiang X, et al. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. *BMC Cancer* 2017;17:608.
- 24 Volk ML, Hernandez JC, Su GL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers, a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomarkers* 2007;3(2):79-87.
- 25 Saitta C, Raffa G, Alibrandi A, et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected livernodules in cirrhotic patients. *Medicine*, 2017;96:26(e7266).

- 26 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
- 27 McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K Status in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2013;5(11):4390-4398.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

## Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

	Contenido del estuche
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)



REF			SYSTEM
08333629190	08333629500	300	cobas e 402 cobas e 801

## Español

### Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
PIVKA	10157

### Advertencia

El valor medido de PIVKA-II de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de PIVKA-II empleado. Los valores de PIVKA-II de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse entre sí pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico.

### Uso previsto

Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II, por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos. Este test se utiliza como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta los resultados de otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el manejo clínico.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

### Características

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más común del mundo y constituye más del 90 % del cáncer hepático primario.<sup>1,2</sup> A nivel mundial, es la segunda causa más común de muerte por cáncer en los hombres y la sexta en las mujeres. Los principales factores de riesgo para desarrollar CHC son la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o de la hepatitis C (VHC), tal como lo indica la fuerte correlación entre la prevalencia de CHC y hepatitis B y C crónicas.<sup>3</sup> El diagnóstico del CHC depende de hallazgos típicos de imágenes de cortes transversales como p. ej. la hipervascularidad arterial, así como del lavado de agentes de contraste en tiempo portal y tardío. Si no existe un corte transversal típico, se recomienda efectuar una biopsia hepática.<sup>4</sup>

Dado que la mayoría de los CHC se desarrollan en hígados cirróticos,<sup>5</sup> se recomienda la vigilancia ecográfica de pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada.<sup>6,7,8,9</sup> Sin embargo, la calidad del ultrasonido depende del operador y es menor en pacientes obesos y con sobrepeso además de no ser óptima para la detección temprana del CHC.<sup>10,11</sup> Por esto, se recomienda la adición de biomarcadores.<sup>12</sup> La  $\alpha$ 1-fetoproteína (AFP) es el marcador más utilizado para los tumores hepáticos primarios en todo el mundo. La AFP está elevada durante la hepatocarcinogénesis pero también puede encontrarse en otros tumores como el cáncer testicular, embrionario<sup>13</sup> o gástrico.<sup>14</sup> Los pacientes con CHC presentan sensibilidades del 39 % al 65 % y especificidades del 76 % al 94 % para la AFP.<sup>15</sup> La divergencia en la sensibilidad y especificidad de la AFP en los estudios realizados se debe probablemente a una variedad de factores que incluyen etiologías, diseños de estudio y valores de corte diferentes. Tanto la proteína inducida por ausencia o antagonismo de la vitamina K (PIVKA-II; también llamada des-y-carboxiprotrombina [DCP]) como la AFP-L3 % (aglutinina de *Lens culinaris*-fracción reactiva de  $\alpha$ -fetoproteína [AFP-L3]) expresada como porcentaje de AFP) han sido identificadas como biomarcadores prometedores, los cuales pueden tener utilidad en el seguimiento, el diagnóstico y el manejo del CHC.<sup>16,17</sup>

La PIVKA-II es una variante anormal de la protrombina secretada al torrente sanguíneo cuando la actividad de la carboxilasa dependiente de la vitamina K del hígado es inhibida a causa de la ausencia de vitamina K o la presencia de antagonistas de la vitamina K.<sup>16,18</sup> En diferentes estudios, en su mayoría con cohortes asiáticas, la PIVKA-II sérica tiene una sensibilidad del 48-62 %, una especificidad del 81-98 % y una precisión del 59-84 % en el diagnóstico del CHC.<sup>19,20,21,22</sup> Según estudios recientes, la PIVKA-II tiene una mayor eficacia diagnóstica que la AFP para diferenciar entre hepatopatías sin y con CHC. Adicionalmente, la combinación de ambos

marcadores podría mejorar significativamente el diagnóstico.<sup>23</sup> En otro estudio en el que se compararon PIVKA-II, AFP y AFP-L3 %, PIVKA-II fue significativamente superior a los otros parámetros diferenciando el cáncer primario de hígado de la cirrosis (sensibilidad del 86 % y especificidad del 93 %).<sup>24</sup> PIVKA-II es un predictor independiente de la presencia de CHC y un mejor biomarcador diagnóstico que la AFP para diferenciar entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas en pacientes cirróticos con evidencia inicial por ultrasonido de nódulos hepáticos sospechosos.<sup>25</sup>

### Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 24  $\mu$ L de muestra se prediluyen automáticamente con Diluent Universal a 1:5. El antígeno (12  $\mu$ L de muestra prediluida), un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-PIVKA-II y un anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II marcado con quelato de rutenio<sup>93</sup> forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como PIVKA.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 12.4 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL;  
conservante.
- R1 Anticuerpo anti-PIVKA-II-biotina, 1 frasco, 19.7 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con biotina  
1.2 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-PIVKA-II-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 19.7 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con quelato  
de rutenio 2.0 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.

### Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Advertencia

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

## Prevención:

P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P280 Llevar guantes de protección.

## Respuesta:

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

## Eliminación:

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

## Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas** link.

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en los analizadores	16 semanas

## Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio o con EDTA di o tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente 0.9-1.1, coeficiente de correlación  $\geq 0.95$ .

Estable durante 5 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 12 semanas a -20 °C ( $\pm 5$  °C). Las muestras pueden congelarse hasta 3 veces.

(Criterio de aceptación para suero y plasma:  $\leq 30$  ng/mL  $\pm 4.5$  ng/mL;  $> 30$  ng/mL  $\pm 15$  %.)

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 08333637190, CalSet PIVKA-II para 4 x 1.0 mL
- REF 08333645190, PreciControl HCC para 4 x 1.0 mL
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**

Materiales adicionales para los analizadores **cobas e** 402 y **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- REF 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

## Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a des-y-carboxiprotrombina recombinante purificada.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

**Intervalo de calibraciones:** efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (si se emplea el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

## Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl HCC 1 y 2.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en ng/mL.

## Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

### Sustancias endógenas

Componente	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 66 mg/dL o ≤ 1129 μmol/L
Hemoglobina	≤ 1000 mg/dL o ≤ 0.621 mmol/L
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 300 ng/mL
Factores reumatoideos	≤ 1200 UI/mL
IgG	≤ 7 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL
Albumina	≤ 7.0 g/dL

Criterio: recuperación ± 3.0 ng/mL del valor inicial ≤ 30 ng/mL y dentro de ± 10 % del valor inicial > 30 ng/mL.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) a concentraciones de PIVKA-II de hasta 145000 ng/mL.

Se analizaron in vitro 17 fármacos de uso común sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

### Fármacos de uso común

Fármaco	Concentración analizada
Acetilcisteína	553 μg/mL
Ampicilina sódica	1000 μg/mL
Ácido ascórbico	300 μg/mL
Ciclosporina	5.00 μg/mL
Cefoxitina	2500 μg/mL
Heparina	5000 U/L
Levodopa	20.0 μg/mL
Metildopa + 1.5	20.0 μg/mL
Metronidazol	200 μg/mL
Fenilbutazona	400 μg/mL
Doxiciclina	50.0 μg/mL
Acetilsalicílico, ácido	1000 μg/mL
Rifampicina	60.0 μg/mL
Paracetamol	200 μg/mL
Ibuprofeno	500 μg/mL

Fármaco	Concentración analizada
Teofilina	100 μg/mL
Itraconazol	50.0 μg/mL

Se analizaron adicionalmente los siguientes fármacos especiales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

### Fármacos especiales

Fármaco	Concentración analizada
5-FU (fluorouracilo)	900 μg/mL
Doxorrubicina	165 μg/mL
Cisplatino	180 μg/mL
Mitomicina	25.0 μg/mL
Epoetina	25 mU/L
Metoclopramida	7.50 μg/mL
Neupogen	0.9 μg/mL
Dexametasona	20.0 μg/mL
Sorafenib	800 μg/mL
SN-38	525 μg/mL
Interferón alfa pegilado	0.026 μg/mL
Vitamina K	0.09 μg/mL
Ribavirina	1200 μg/mL
Trifosfato análogo de la uridina de sofosbuvir	80.0 μg/mL
Entecavir	1.00 μg/mL
Tenofovir	245 μg/mL
Ledipasvir	18.0 μg/mL
Daclatasvir	60.0 μg/mL

Las interferencias por fármacos se miden según las recomendaciones dadas en las guías EP07 y EP37 del CLSI y en otras publicaciones. No se han caracterizado los efectos de concentraciones que exceden las recomendadas.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

## Límites e intervalos

3.5-12000 ng/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 3.5 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 12000 ng/mL.

## Límites inferiores de medición

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco ≤ 3.0 ng/mL

Límite de Detección ≤ 3.5 ng/mL

Límite de Cuantificación ≤ 4.5 ng/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de

Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un coeficiente de variación para la precisión intermedia de  $\leq 20\%$ .

Se efectuó un estudio interno en base al protocolo EP17-A2 del CLSI. El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación se determinaron resultando:

Límite de Blanco = 2.19 ng/mL

Límite de Detección = 2.63 ng/mL

El Límite de Cuantificación se determinó con  $\geq 4$  muestras de suero humano durante 5 días en 5 réplicas con 1 analizador calculándose un coeficiente de variación para la precisión intermedia de  $\leq 20\%$ . El Límite de Cuantificación fue de 2.75 ng/mL.

## Linealidad

El test Elecsys PIVKA-II es lineal dentro del intervalo de medición de 3.5 a 12000 ng/mL. Las muestras se prepararon según el protocolo EP6-A del CLSI, diluyendo en diferentes pasos 3 muestras de suero y 3 de plasma con Diluent Universal empezando con  $> 12000$  ng/mL y bajando la concentración hasta el Límite de Detección.

## Dilución

Las muestras con concentraciones de PIVKA-II superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución a 1:10 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe superar los 1200 ng/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

## Valores teóricos

Las siguientes concentraciones de PIVKA-II (ng/mL) se encontraron en las muestras séricas de 811 adultos aparentemente sanos (431 hombres y 380 mujeres; entre ellos 803 adultos caucásicos) de entre 20 y 79 años de edad (edad media 47.05):

	Mín./máx.	Valor medio DE	Mediana (IC <sup>b</sup> 95 %)	Percentil 95 (IC del 95 %)
Todos (N = 811)	8.40/131	19.7 (6.38)	18.7 (18.4; 19.0)	28.4 (26.9; 29.4)
Mujeres (N = 380)	8.40/54.4	19.2 (5.32)	18.1 (17.7; 18.7)	27.8 (26.7; 31.1)
Hombres (N = 431)	11.2/131	20.3 (7.15)	19.0 (18.7; 19.6)	28.6 (26.7; 30.0)

b) IC = intervalo de confianza

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

## Cohorte de estudio para evaluar el rendimiento clínico de PIVKA-II

Se efectuó un estudio con 376 pacientes con enfermedad hepática. De éstos, 168 sufrieron de CHC y 208 tenían hepatopatías sin diagnóstico de CHC (control).

	Edad mediana	Sexo (masculino, %)	Raza				
			asiática (%)	caucásica (%)	negra (%)	otra (%)	faltante (%)
Control (N = 208)	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
CHC (N = 168)	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

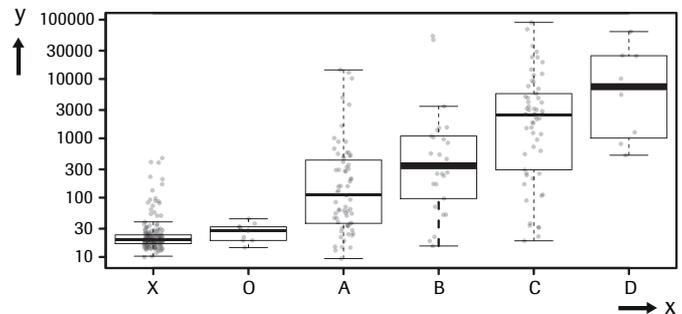
## Intervalo de concentración PIVKA-II en pacientes con CHC en comparación con controles

La tabla y la gráfica siguientes indican el intervalo de concentración PIVKA-II en muestras de pacientes con CHC estadiados según la clasificación clínica de cáncer de hígado de Barcelona (BCLC)<sup>26</sup> en comparación con controles. Para los 168 pacientes con un diagnóstico de CHC, la concentración de PIVKA-II aumentó con la progresión de la enfermedad. Todas las concentraciones se indican en ng/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

Estadio de la enfermedad	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Percentiles 25-75 <sup>c)</sup>
Control <sup>d)</sup>	208	9.92/465	31.7 (53.9)	19.4	16.8-23.6
Temprano (estadios 0 + A)	77	9.39/14233	783 (2493)	63	32.3-329
BCLC estadio 0	10	14.4/44	27.5 (9.14)	28.1	-
BCLC estadio A	67	9.39/14233	895 (2657)	111	36.5-460
Tardío (estadios B, C y D)	91	15.3/89918	7468 (15840)	1486	252-5056
BCLC estadio B	26	15.3/53067	4378 (13319)	357	96.4-1094
BCLC estadio C	57	18.7/89918	7636 (15858)	2508	295-5672
BCLC estadio D	8	520/62941	16309 (21339)	7785	-

c) No calculadas si el número de muestras es igual o inferior a 20

d) En la siguiente representación gráfica, este grupo se designa con una "X".



x ---> X: control; O: estadio 0; A: estadio A; B: estadio B; C: estadio C; D: estadio D

y ---> PIVKA-II (ng/mL)

## La concentración de PIVKA-II y la etiología de la enfermedad

La concentración de PIVKA-II según etiología para los dos grupos de pacientes (Control, 1-A a 1-F y CHC, 2-A a 2-F) se muestra en la tabla y gráfica siguientes.

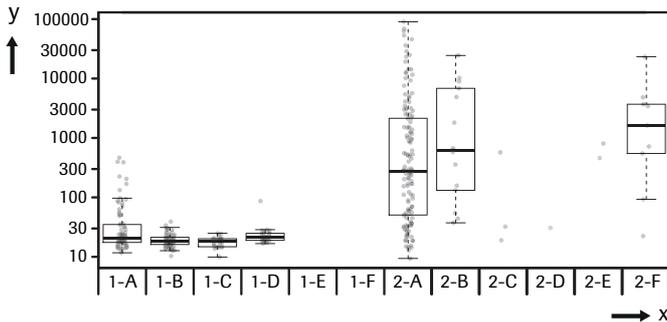
Grupo	Etiología <sup>e)</sup>	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Percentiles 25-75 <sup>c)</sup>
1-A	Cirrosis	79	11.7/465	50.6 (83.9)	20.7	17.4-35.7
1-B	Hepatitis B	72	10.3/39	19.4 (5.26)	18.2	16.1-21.3
1-C	Hepatitis C	27	9.92/24.9	18.0 (3.5)	18.2	14.8-20.4

Grupo	Etiología <sup>e)</sup>	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Percentiles 25-75 <sup>c)</sup>
1-D	NASH <sup>f)</sup>	30	16.7/86.7	23.8 (12.3)	21.3	18.9-24.9
1-E	ALD <sup>g)</sup>	0	-	-	-	-
1-F	Otras	0	-	-	-	-
2-A	Cirrosis	139	9.39/89918	4608 (13126)	277	49.7-2177
2-B	Hepatitis B	14	37.3/24432	4229 (6831)	625	-
2-C	Hepatitis C	3	19/571	208 (315)	32.3	-
2-D	NASH <sup>f)</sup>	1	-	30.7 (-)	-	-
2-E	ALD <sup>g)</sup>	2	460/807	633 (245)	633	-
2-F	Otras	9	22.3/23205	4240 (7322)	1620	-

e) Todas las etiologías son no cirróticas, con excepción de la propia cirrosis

f) Esteatohepatitis no alcohólica

g) Enfermedad hepática alcohólica



y----> PIVKA-II (ng/mL)

### Rendimiento clínico del test Elecsys PIVKA-II para la detección del CHC

A continuación, se muestran la sensibilidad y especificidad del test Elecsys PIVKA-II en la detección del CHC con un punto de corte de 28.4 ng/mL (percentil 95 en la población aparentemente sana) y los resultados del análisis ROC (receiver operating characteristic).

	CHC, en total	CHC, estadio temprano <sup>h)</sup>	CHC, estadio tardío <sup>i)</sup>
Sensibilidad (IC del 95 %)	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)	77.9 % (67 %, 86.6 %)	94.5 % (87.6 %, 98.2 %)
Especificidad (IC del 95 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)
ROC ABC <sup>j)</sup>	90.8 %	84.7 %	95.9 %

h) Estadios BCLC 0, A

i) Estadios BCLC B, C, D

j) Área bajo la curva

	Cirrosis	Hep. B	Hep. C	NASH	ALD	Otros
Sensibilidad (IC del 95 %) <sup>k)</sup>	85.6 % (78.7 %, 91 %)	-	-	-	-	-
Especificidad (IC del 95 %) <sup>k)</sup>	68.4 % (56.9 %, 78.4 %)	90.3 % (81 %, 96 %)	100 % (87.2 %, 100 %)	93.3 % (77.9 %, 99.2 %)	-	-
ROC ABC <sup>j)</sup>	85.6 %	97.3 %		96.4 %		

k) No calculada si el número de muestras es igual o inferior a 20

### Puntos de corte del test Elecsys PIVKA-II a la sensibilidad o especificidad indicada

Las tablas siguientes indican el rendimiento clínico del test Elecsys PIVKA-II a diferentes puntos de corte a la sensibilidad o especificidad indicada.

Especificidad	Punto de corte de PIVKA-II (ng/mL)	Sensibilidad (IC del 95 %)
95 %	86.7	67.9 % (60.2 %, 74.8 %)
90 %	35.9	81 % (74.2 %, 86.6 %)
85 %	28.5	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)
80 %	25.3	88.7 % (82.9 %, 93.1 %)
75 %	23.5	89.9 % (84.3 %, 94 %)
70 %	22.7	90.5 % (85 %, 94.5 %)

Sensibilidad	Punto de corte de PIVKA-II (ng/mL)	Especificidad (IC del 95 %)
95 %	18.7	43.3 % (36.4 %, 50.3 %)
90 %	23.1	72.1 % (65.5 %, 78.1 %)
85 %	31.2	87.5 % (82.2 %, 91.7 %)
80 %	36.5	90.4 % (85.5 %, 94 %)
75 %	51.4	91.8 % (87.2 %, 95.2 %)
70 %	63.1	93.3 % (89 %, 96.3 %)

### Valores de PIVKA-II en diferentes enfermedades benignas y malignas

La tabla y la gráfica siguientes muestran la concentración de PIVKA-II (ng/mL) en un panel de muestras de pacientes con hepatopatía benigna, trastorno inmunológico o una enfermedad maligna que no sea CHC (N total 397; edad media 54 años, 58 % femeninas, 39 % asiáticos y 61 % caucásicos).

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Percentiles 25-75 <sup>c)</sup>
A	Hepatopatía benigna <sup>l)</sup>	87	13.3/843	50.7 (134)	20.9	17.1-28.0
B	Artritis reumatoide	38	13.0/51.1	19.5 (6.19)	17.9	16.3-21.8
C	Enfermedad de Crohn	37	11.4/660	38.9 (105)	19.9	17.3-25.8
D	Colitis ulcerosa	30	3.5/71.3	21.6 (10.9)	19.5	17.2-23.1
E	Otras enfermedades autoinmunes <sup>m)</sup>	26	12.2/37.6	21.4 (7.38)	18.0	16.6-26.4

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Valor medio (DE)	Mediana	Percentiles 25-75 <sup>c)</sup>
F	Cáncer pulmonar	24	11.3/176	28.5 (32.8)	19.7	16.3-26.1
G	Cáncer de mama	27	15.0/266	33.1 (47.8)	21.3	18.7-27.2
H	Cáncer renal	10	13.9/4015	492 (1257)	24.1	-
I	Colangiocarcinoma <sup>n)</sup>	27	14.5/22463	2313 (5619)	143	42.6-834
J	Cáncer de páncreas <sup>o)</sup>	10	17.6/3034	674 (966)	211	-
K	Otros cánceres gastrointestinales <sup>p)</sup>	55	12.8/2342	72.1 (314)	19.9	17.5-29.4
L	Cánceres ginecológicos <sup>q)</sup>	26	14.7/3186	151 (619)	21.4	18.8-39.2

l) Enfermedad poliquística hepática, quistes simples, hiperplasia nodular focal, hemangioma, adenoma hepatocelular, enfermedad hepática alcohólica no cirrótica

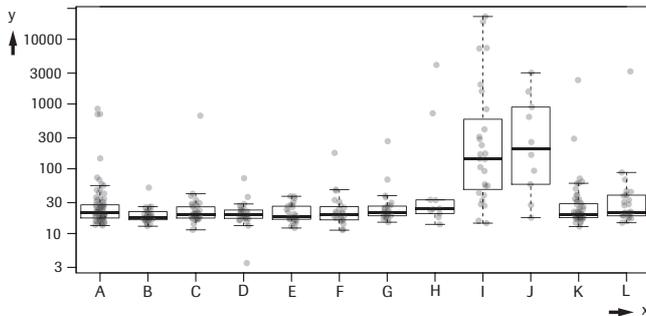
m) Lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune

n) De los 8 pacientes con colangiocarcinoma o cáncer pancreático con una concentración de PIVKA-II > 1000 ng/mL, 5 pacientes tenían evidencia de enfermedad colestásica (por ejemplo, colestasis, colangitis, ictericia, obstrucción biliar) en el momento de la extracción de sangre. Para los otros 3 pacientes no se pudo obtener información detallada.

o) De los 8 pacientes con colangiocarcinoma o cáncer pancreático con una concentración de PIVKA-II > 1000 ng/mL, 5 pacientes tenían evidencia de enfermedad colestásica (por ejemplo, colestasis, colangitis, ictericia, obstrucción biliar) en el momento de la extracción de sangre. Para los otros 3 pacientes no se pudo obtener información detallada.

p) Cáncer colorrectal, gástrico y esofágico

q) Cáncer ovárico, endometrial y cervical



y----> PIVKA-II (ng/mL)

## Comparación del rendimiento clínico

El rendimiento clínico del test Elecsys PIVKA-II en cuanto a la discriminación entre casos de CHC (N = 168) y controles de enfermedad (N = 208) se comparó con el del test Fujirebio Lumipulse PIVKA-II mediante análisis ROC: el test Elecsys PIVKA-II presenta un ABC del 90.8 % mientras que el test Fujirebio Lumipulse PIVKA-II presenta un ABC del 89.4 %.

## Consideraciones importantes

- Para el diagnóstico, los resultados deberían considerarse en combinación con otros aspectos clínicos tales como los síntomas, los resultados de otras pruebas, la impresión clínica etc.
- Independientemente de los valores obtenidos, la concentración de PIVKA-II no constituye una evidencia absoluta de la presencia o ausencia de una enfermedad maligna. En los pacientes con evidencia o sospecha de cáncer, también deben considerarse otras pruebas y procedimientos que permitan establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados.

- Las concentraciones de PIVKA-II, determinadas para una misma muestra con pruebas de diferentes fabricantes, pueden diferir debido a diferencias en los métodos de análisis y de calibración y en la especificidad de los reactivos.

## Los siguientes factores pueden influir en la concentración individual de PIVKA-II

- Los medicamentos que contienen preparaciones de vitamina K pueden producir valores de PIVKA-II más bajos.
- Los antagonistas de la vitamina K y aquellas afecciones médicas que causan deficiencia de vitamina K (por ejemplo, obstrucción biliar o colestasis) pueden dar lugar a valores de PIVKA-II más altos. Las muestras de pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (warfarina, etc.) no deben analizarse con el test Elecsys PIVKA-II.
- En los pacientes con una disfunción renal se han observado concentraciones elevadas de PIVKA-II.<sup>27</sup> En el caso de altos valores de PIVKA-II que no coincidan con el diagnóstico ni con las características clínicas del paciente debería considerarse la evaluación de las concentraciones séricas de creatinina.

## Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

## Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores <b>cobas e 402</b> y <b>cobas e 801</b>					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Suero humano 1	7.42	0.112	1.50	0.511	6.90
Suero humano 2	18.5	0.215	1.20	1.19	6.40
Suero humano 3	25.9	0.314	1.20	1.57	6.10
Suero humano 4	6206	87.2	1.40	316	5.10
Suero humano 5	10563	110	1.00	452	4.30
Suero humano 6	9880	126	1.30	412	4.20
PreciControl HCC 1	22.5	0.396	1.80	1.33	5.90
PreciControl HCC 2	335	3.77	1.10	18.0	5.40

## Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys PIVKA II, [REF] 08333629190 (anализador **cobas e 402**; y) y el test Elecsys PIVKA II, [REF] 08333629190 (anализador **cobas e 801**; x) generó las siguientes correlaciones (en ng/mL):

Número de muestras de suero medidas: 134

Passing/Bablok<sup>28</sup>

$$y = 1.03x + 0.131$$

$$\tau = 0.985$$

Regresión lineal

$$y = 1.03x + 3.29$$

$$r = 1.00$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 3.88 y 11530 ng/mL.

## Referencias bibliográficas

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol 2017;3:1683-1691.

- 3 El-Seraq HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264-1273.
- 4 Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. *Clin Liver Dis* 2011;15:297-306.
- 5 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;14:2:16018.
- 6 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
- 7 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
- 8 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology Research* 2015;45:123-127.
- 9 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2017;11: 317-370.
- 10 Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169-177.
- 11 Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154(6):1706-1718.e1.
- 12 Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-Carboxy Prothrombin and alpha-Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
- 13 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(1):46-50.
- 14 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. *Dig Dis* 2003;21(4):357-362.
- 15 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:108-112.
- 16 Liebmann HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1984;310:1427-1431.
- 17 Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J. Gastroenterol* 2013;19(3):339-346.
- 18 Bertino G, Arditi AM, Boemi PM, et al. A study about mechanisms of des-gamma-carboxy prothrombin's production in hepatocellular carcinoma. *Panminerva Med* 2008;50(3):221-226.
- 19 Bertino G, Arditi AM, Calvagno GS, et al. Prognostic and diagnostic value of des-gamma-carboxy prothrombin in liver cancer. *Drug News Perspect* 2010;23(8):498-508.
- 20 Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37(5):1114-1121.
- 21 Bertino G, Neri S, Bruno CM, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxy prothrombin and squamous cell carcinoma antigen immunoglobulin M complexes in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med* 2011;102(5):363-371.
- 22 Kim MJ, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013;37(6):1371-1378.
- 23 Yu R, Tan Z, Xiang X, et al. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. *BMC Cancer* 2017;17:608.
- 24 Volk ML, Hernandez JC, Su GL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers, a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomarkers* 2007;3(2):79-87.
- 25 Saitta C, Raffa G, Alibrandi A, et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected livernodules in cirrhotic patients. *Medicine*, 2017;96:26(e7266).
- 26 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
- 27 McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K Status in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2013;5(11):4390-4398.
- 28 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

## Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics

0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com  
 +800 5505 6606



REF 08333637 190

→ 4 x 1.0 mL

## Español

### Uso previsto

CalSet PIVKA-II sirve para calibrar el test cuantitativo Elecsys PIVKA-II en los inmunoanalizadores **cobas e**.

### Características

CalSet PIVKA-II es un suero equino liofilizado completado con proteína humana inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II) (recombinante, de cultivo celular) en dos intervalos de concentración.

El CalSet puede combinarse con todos los lotes de reactivos.

### Reactivos - Soluciones de trabajo

- PIVKA Cal1: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 1 c/u
  - PIVKA Cal2: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 2 c/u
- PIVKA-II recombinante de cultivo celular, también llamada des-γ-carboxiprotrombina (DCP) en dos intervalos de concentración (aproximadamente 12 ng/mL y aproximadamente 2300 ng/mL) en una matriz de suero equino; conservante.

Analizador **cobas e 801**: los valores exactos del calibrador específicos del lote están codificados en el código de barras electrónico y disponibles a través de **cobas link**.

Los demás analizadores: los valores exactos del calibrador específicos del lote se encuentran codificados en el código de barras. Se ponen a disposición impresos en la ficha de código de barras adjunta o bien electrónicamente.

### Valores del calibrador

Trazabilidad: el test Elecsys PIVKA-II ha sido estandarizado frente a des-γ-carboxiprotrombina recombinante purificada de cultivo celular.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

clorhidrato de 2-metil-2H-isotiazol-3-ona

EUH 208 Puede provocar una reacción alérgica.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

### Instrucciones de uso

Para la reconstitución, disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 1.0 mL de agua destilada o desionizada y dejar reposar 15 minutos en frasco cerrado. Mezclar con cuidado evitando la formación de espuma.

Transferir los calibradores reconstituidos a los frascos suministrados vacíos, etiquetados y de cierre hermético.

Analizador **cobas e 411**: los calibradores reconstituidos sólo deberían permanecer en el analizador al efectuar una calibración (a 20-25 °C). Después del uso, cerrar los frascos enseguida y conservar a 2-8 °C en posición vertical.

Para evitar posibles efectos de evaporación, no deberían efectuarse más de 3 procedimientos de calibración por juego de frascos.

Si fuera necesario, congelar en alícuotas; consulte la sección relativa a los analizadores **cobas e 601**, **cobas e 602** y **cobas e 801**.

Analizadores **cobas e 601**, **cobas e 602** y **cobas e 801**: si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, trasvasar alícuotas de los calibradores reconstituidos a frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C. Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

**Advertencia:** las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente

al sistema **cobas 8000**. Si utiliza el sistema **cobas 8000**, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera habitual.

### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los calibradores liofilizados permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad de los calibradores reconstituidos:	
a -20 °C (± 5 °C)	1 mes (congelar sólo una vez)
o a 2-8 °C	hasta 72 horas
en el analizador <b>cobas e 411</b> , a 20-25 °C	hasta 2 horas
en los analizadores <b>cobas e 601</b> , <b>cobas e 602</b> y <b>cobas e 801</b> , a 20-25 °C	utilizar una sola vez

Conservar los calibradores **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

### Material suministrado

- CalSet PIVKA-II, tarjeta de código de barras, ficha de código de barras del calibrador, 4 frascos vacíos y etiquetados de cierre hermético, 2 x 6 etiquetas para frascos

### Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
  - Inmunoanalizadores **cobas e** y los reactivos del test Elecsys PIVKA-II
  - Agua destilada o desionizada
- Para otros materiales, véase el manual del operador y la metódica del test.

### Realización del test

Colocar los calibradores reconstituidos en frascos compatibles con el sistema y provistos de etiquetas con código de barras en la zona de las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Antes de proceder al análisis, asegúrese de que los calibradores tengan una temperatura de 20-25 °C.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

### Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

	Contenido del estuche
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics

ms\_08333637190V1.0

# CalSet PIVKA-II

**cobas**<sup>®</sup>



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)



REF 08333645 190

→ 4 x 1.0 mL

## Español

### Uso previsto

PreciControl HCC se usa para el control de calidad del inmunoensayo Elecsys PIVKA-II en los inmunoanalizadores **cobas e**.

### Características

PreciControl HCC es un suero de control liofilizado basado en suero equino en dos intervalos de concentración. Los controles sirven para controlar la exactitud del inmunoensayo Elecsys PIVKA-II.

### Reactivos - Soluciones de trabajo

- PC HCC 1: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de suero de control
- PC HCC 2: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de suero de control

Proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II) (recombinante, de cultivo celular, también llamada des-γ-carboxiprotrombina [DCP]) en dos intervalos de concentración (aproximadamente 23 ng/mL y aproximadamente 350 ng/mL) en una matriz de suero equino.

Nota: sistema **cobas 8000**: los controles se efectúan automáticamente por los analizadores.

Los demás analizadores: los controles no tienen código de barras y por ello deben aplicarse como controles externos. Todos los valores e intervalos deben introducirse de manera manual. Consultar la sección de control de calidad del manual del operador o la ayuda on-line del software del instrumento.

Controles sin código de barras: el analizador admite un solo valor diana y un solo intervalo por nivel de control. Los valores diana específicos del lote de reactivos deben volver a introducirse cada vez que se utilice un lote de reactivos con diferentes valores diana e intervalos de control. No se pueden utilizar simultáneamente dos lotes de reactivos con distintos valores diana e intervalos de control.

Los valores diana e intervalos exactos específicos del lote están impresos en la ficha de valores incluida en el kit de reactivos o en el kit de PreciControl y también están disponibles electrónicamente.

Asegurarse de utilizar los valores correctos.

Sistema **cobas 8000**: los valores diana e intervalos exactos y específicos del lote están disponibles como código de barras electrónico o en forma de ficha de valores a través de **cobas link**.

Advertencia: las fichas de valores para el analizador **cobas e 801** solo están disponibles electrónicamente a través de **cobas link**.

### Valores diana e intervalos

Los valores e intervalos diana han sido determinados y evaluados por Roche. Fueron obtenidos con los reactivos de los ensayos Elecsys PIVKA-II y los analizadores disponibles en el momento del análisis.

Sistema **cobas 8000**: los valores e intervalos diana actualizados están disponibles como código de barras electrónico o en forma de ficha de valores a través de **cobas link**.

Los demás analizadores: los valores e intervalos de control deben introducirse de forma manual. Consulte la sección correspondiente en el manual del operador.

Al actualizar los valores diana y los intervalos de control, los nuevos datos se introducen a través de los códigos de barras de los reactivos o de los controles (o suministrados electrónicamente) y se indican en una ficha de valores adicional incluida en el kit de reactivos. La ficha de valores indica todos los lotes de control cuyos valores hayan sido actualizados. En caso de que los valores no se modifiquen, siguen teniendo validez los valores originales incluidos en el código de barras de control (CBC) y en la ficha de valores incluida en el kit del control (o suministrada electrónicamente).

Los resultados deben hallarse dentro de los intervalos definidos. En el caso de que los valores tiendan a aumentar o disminuir o bien, ante otras desviaciones inesperadas del límite de confianza deben revisarse todos los pasos del test.

La información relativa a la trazabilidad se indica en la metodología del test Elecsys correspondiente.

Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

clorhidrato de 2-metil-2H-isotiazol-3-ona

EUH 208 Puede provocar una reacción alérgica.

No utilice los controles después de la fecha de caducidad.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

### Instrucciones de uso

Para la reconstitución, disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 1.0 mL de agua destilada o desionizada y dejar reposar 15 minutos en frasco cerrado. Mezclar con cuidado evitando la formación de espuma.

Al analizar los controles sin código de barras, utilizar exclusivamente los tubos de muestras, los «cubiletos sobre tubo» o los «cubiletos sobre rack» recomendados.

Transferir los controles reconstituídos a los frascos vacíos y etiquetados con tapas de cierre hermético o a frascos adicionales con tapas de cierre hermético (ControlSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Las alícuotas destinadas a ser almacenadas a -20 °C (± 5 °C) deberían congelarse inmediatamente.

Emplear una alícuota para **un solo** procedimiento de control.

Advertencia: las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen únicamente un código de barras para el sistema **cobas 8000**. Colocar el frasco en el analizador de la manera habitual.

### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

El suero de control liofilizado permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del suero de control reconstituído:	
a -20 °C (± 5 °C)	1 mes (congelar sólo una vez)
o a 2-8 °C	72 horas
en el analizador <b>cobas e 801</b> , a 10 °C	hasta 8 horas
en los analizadores <b>cobas e 411</b> , <b>cobas e 601</b> y <b>cobas e 602</b> , a 20-25 °C	hasta 5 horas

Conservar los controles **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

### Material suministrado

- PreciControl HCC, ficha de código de barras del control, 2 x 2 frascos vacíos provistos de etiquetas y cierres herméticos, 2 x 10 etiquetas para los frascos

### Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 03142949122, ControlSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Inmunoanalizadores **cobas e** y los reactivos de ensayo
- Agua destilada o desionizada

Para otros materiales, véase el manual del operador y la metodología del test.

### Realización del test

Para el análisis, utilizar el suero de control reconstituído en los frascos etiquetados compatibles con el sistema como si fuera una muestra de paciente.

Los valores e intervalos de control deben introducirse de manera manual (excepto en los analizadores **cobas e 602** y **cobas e 801**). Consulte la sección correspondiente en el manual del operador.

# PreciControl HCC

Antes de efectuar la medición, asegúrese de que los controles tengan una temperatura de 20-25 °C.

Analizar los controles a diario paralelamente a las muestras de pacientes, con cada nuevo kit de reactivos y siempre que se realice una calibración. Los intervalos y límites de control deberían adaptarse a las necesidades individuales del laboratorio.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

## Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

	Contenido del estuche
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com



# **PROYECTO DE ROTULOS**

PROYECTO DE ROTULO

CatálogoN° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II

Rótulos externos:

**Elecsys PIVKA-II**

Elecsys and  
**cobas e** analyzers

REF 08333602 190

COBAS, COBAS E  
and ELECSYS are  
trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany

001

http://e-labdoc.roche.com

Roche

**cobas**

CONTENT  $\Sigma/100$

M	6.5 mL
R1	10 mL
R2	10 mL

IVD CE  $\lambda$  2-8 °C



**PIVKA**

REF 08333602190

GTIN  
07613336153888



LOT 00000000

2000-01-31

2000-01-01

02

Roche

**Elecsys PIVKA-II**

REF 08333602 190

For USA: CONTENT

M Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL

R1 Biotinylated monoclonal anti-PIVKA-II antibody  
(rabbit) 1.2 mg/L

R2 Monoclonal anti-PIVKA-II antibody (rabbit) labeled  
with ruthenium complex 2.0 mg/L



Rx only

001

Roche

Rótulos internos

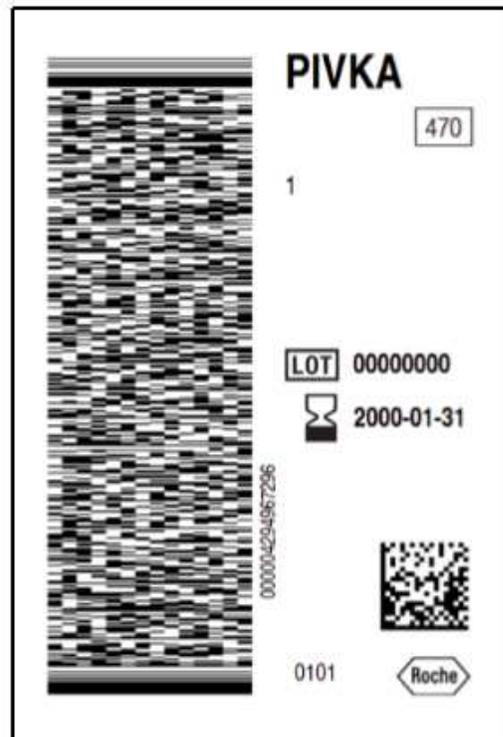
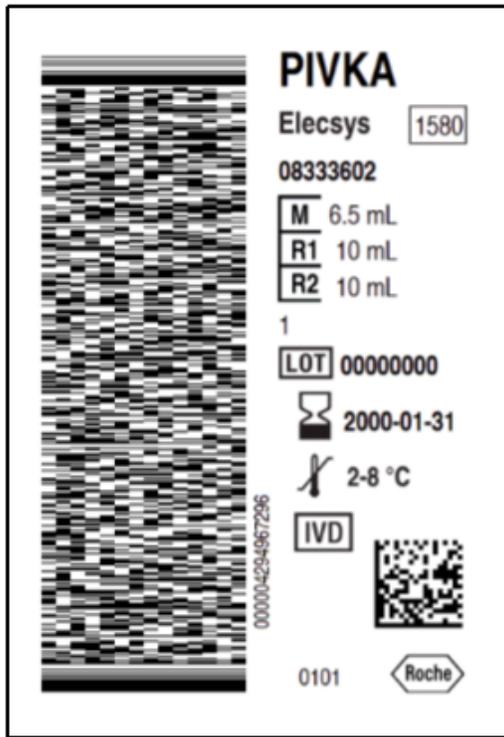


Foto del producto:



Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-740-759  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

CatálogoN° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II

Rótulos externos:

**Elecsys PIVKA-II**

**cobas e analyzers**

REF 08333629190      CONTENT  $\Sigma$  300

COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche.

R1 19.7 mL  
R2 19.7 mL  
M 12.4 mL

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

00114180001(1)  
Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany      001

IVD CE  $\Sigma$  2-8 °C

<http://e-labdoc.roche.com>

**PIVKA**

REF 08333629190

GTIN  
07613336153895



LOT 00000000

2000-01-31

2000-01-01

02 

# Elecsys PIVKA-II

REF 08333629190

For USA: CONTENT

- M Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL
- R1 Biotinylated monoclonal anti-PIVKA-II antibody (rabbit) 1.2 mg/L
- R2 Monoclonal anti-PIVKA-II antibody (rabbit) labeled with ruthenium complex 2.0 mg/L



Rx only

001



## Rótulos internos

PIVKA  
08333629190

R1
R2
M

IVD  
LOT  
00000000  
  
2000-01-31  
01

PIVKA  
1310157

300

2-8 °C  
01

Foto del producto:



Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-740-759  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

**CatálogoN° 8333637190 – CalSet PIVKA-II**

**Rótulos externos:**

**CalSet PIVKA-II**

Elecsys and  
**cobas e** analyzers

REF 08333637 190      CONTENT

Cal1 → 2 x 1.0 mL  
Cal2 → 2 x 1.0 mL

COBAS, COBAS E,  
CALSET and ELECSYS are  
trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

IVD CE 2-8 °C

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany      001      <http://e-labdoc.roche.com>

Roche      cobas®

**CalSet PIVKA-II**

For USA: CONTENT

REF 08333637190  
LOT 00000000  
2000-01-31  
2000-01-01  
GTIN 07613336153901

Cal1 PIVKA-II (recombinant, from cell culture,  
also known as des-y-carboxy prothrombin  
[DCP]) in an equine serum matrix.  
Cal2 PIVKA-II (recombinant, from cell culture,  
also known as des-y-carboxy prothrombin  
[DCP]) in an equine serum matrix.

Rx only      02      Roche

**Rótulos internos**

**PIVKA Cal1**  
Elecsys → 1.0 mL  
08333637      2-8 °C  
IVD      001      Roche      LOT 00000000      2000-01-31

**PIVKA Cal2**  
Elecsys → 1.0 mL  
08333637      2-8 °C  
IVD      001      Roche      LOT 00000000      2000-01-31

01  
PIVKA Cal1      08333637  
2000-01-31      LOT 00000000  
1000001000000      1580100001

01  
PIVKA Cal2      08333637  
2000-01-31      LOT 00000000  
2000001000000      1580200001

01  
PIVKA Cal1      08333637  
2000-01-31      LOT 00000000  
1000001000000      1580100001

01  
PIVKA Cal2      08333637  
2000-01-31      LOT 00000000  
2000001000000      1580200001



**PIVKA  
CalSet**

Elecsys  
and cobas e analyzers

08333637 1580

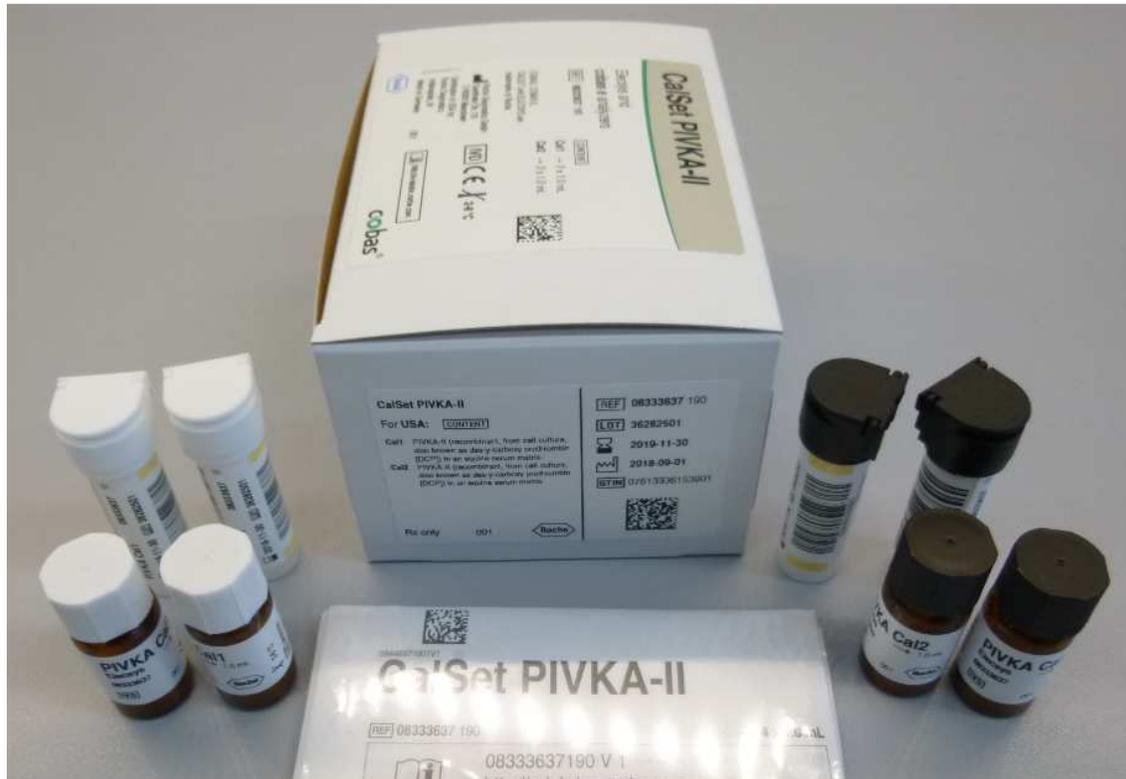
LOT 000000



01



Foto del producto:



Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-740-759  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

**CatálogoN° 8333645190 – PreciControl HCC**

Rótulos externos:

**PreciControl HCC**

Elecsys and  
**cobas e** analyzers

REF 08333645 190      CONTENT

PC HCC 1 → 2 x 1.0 mL  
PC HCC 2 → 2 x 1.0 mL

COBAS, COBAS E,  
PRECICONTROL and ELECSYS  
are trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

IVD CE 2-8 °C

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany      001

<http://e-labdoc.roche.com>

Roche cobas®

**PreciControl HCC**

For USA: CONTENT

REF 08333645190

LOT 00000000

2000-01-31

2000-01-01

GTIN 07613336153918

PC HCC 1 PIVKA-II (recombinant, from cell culture, also known as des-y-carboxy prothrombin [DCP]) in an equine serum matrix.

PC HCC 2 PIVKA-II (recombinant, from cell culture, also known as des-y-carboxy prothrombin [DCP]) in an equine serum matrix.

Rx only      02

Roche

Rótulos internos:

PC HCC 1  
Elecsys → 1.0 mL  
08333645  
IVD 002 Roche 2-8 °C

PC HCC 2  
Elecsys → 1.0 mL  
08333645  
IVD 002 Roche 2-8 °C

01  
08333645  
000000000000  
PC HCC 1  
2000-01-31  
0000001000000

01  
08333645  
000000000000  
PC HCC 2  
2000-01-31  
0000001000000

01  
08333645  
000000000000  
PC HCC 1  
2000-01-31  
0000001000000

01  
08333645  
000000000000  
PC HCC 2  
2000-01-31  
0000001000000

Foto del producto:



Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-740-759  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** Rótulo e Ifus EX-2020-74992945- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.04.05 10:15:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.05 10:15:23 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-74992945- -APN-DGA#ANMAT

---

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN DE  
PRODUCTOS MÉDICOS PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO

EX-2020-74992945- -APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de los nuevos productos médicos para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos:

**NOMBRE COMERCIAL:** 1) Cat N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II, 2) Cat N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II, 3) Cat N° 8333637190 – CalSet PIVKA-II, 4) Cat N° 8333645190 – PreciControl HC.

**INDICACION DE USO:** Catálogo N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II, por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos. Este test se utiliza como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta los resultados de otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el manejo clínico. Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los inmunoanalizadores cobas e. Catálogo N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II, por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos. Este test se utiliza como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta los resultados de otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el manejo clínico. Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 402 y cobas e 801. Catálogo N° 8333637190 – CalSet

PIVKA-II CalSet PIVKA-II sirve para calibrar el test cuantitativo Elecsys PIVKA-II en los inmunoanalizadores cobas e. CalSet PIVKA-II es un suero equino liofilizado completado con proteína humana inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II) (recombinante, de cultivo celular) en dos intervalos de concentración. Catálogo N° 8333645190 – PreciControl HCC PreciControl HCC se usa para el control de calidad del inmunoensayo Elecsys PIVKA-II en los inmunoanalizadores cobas e. PreciControl HCC es un suero de control liofilizado basado en suero equino en dos intervalos de concentración. Los controles sirven para controlar la exactitud del inmunoensayo Elecsys PIVKA-II.

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** Catálogo N° 8333602190 – Elecsys PIVKA-II Envase por 100 determinaciones. El pack de reactivos está etiquetado como PIVKA. M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL: Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante. R1 Anticuerpo anti-PIVKA-II~biotina (tapa gris), 1 frasco, 10.0 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con biotina 1.2 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante. R2 Anticuerpo anti-PIVKA-II~Ru(bpy) (tapa negra), 1 frasco, 10.0 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con quelato de rutenio 2.0 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.

Catálogo N° 8333629190 – Elecsys PIVKA-II Envase por 300 determinaciones. El cobas e pack está etiquetado como PIVKA. M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 12.4 mL: Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante. R1 Anticuerpo anti-PIVKA-II~biotina, 1 frasco, 19.7 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con biotina 1.2 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante. R2 Anticuerpo anti-PIVKA-II~Ru(bpy), 1 frasco, 19.7 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PIVKA-II (conejo) marcado con quelato de rutenio 2.0 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.

Catálogo N° 8333637190 – CalSet PIVKA-II Envase de 4 x 1.0 mL ■ PIVKA Cal1: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 1 c/u ■ PIVKA Cal2: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 2 c/u PIVKA-II recombinante de cultivo celular, también llamada des- $\gamma$ -carboxiprotrombina (DCP) en dos intervalos de concentración (aproximadamente 12 ng/mL y aproximadamente 2300 ng/mL) en una matriz de suero equino; conservante.

Catálogo N° 8333645190 – PreciControl HCC Envase de 4 x 1.0 mL ■ PC HCC 1: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de suero de control ■ PC HCC 2: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de suero de control Proteína inducida por la ausencia de vitamina K o el antagonismo del factor II (PIVKA-II) (recombinante, de cultivo celular, también llamada des- $\gamma$ -carboxiprotrombina [DCP]) en dos intervalos de concentración (aproximadamente 23 ng/mL y aproximadamente 350 ng/mL) en una matriz de suero equino.

**PERÍODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE PRESENTACIÓN:** El reactivo Elecsys PIVKA-II, CalSet PIVKA-II y PreciControl HCC 15 (quince) meses desde la fecha de elaboración, conservado a 2-8 ° C.

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:** para todos Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305, Mannheim Alemania.

**CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA:** Venta exclusiva a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO MEDICO PARA

DIAGNOSTICO VITRO PM N° -740-759. -----

EX-2020-74992945- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.09 13:26:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.09 13:26:03 -03:00