

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 943 579**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015** **PCT/US2015/066864**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16100912**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015** **E 15871231 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2023** **EP 3233106**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para el diagnóstico y pronóstico de lesión renal e insuficiencia renal**

30 Prioridad:

18.12.2014 US 201462093939 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.06.2023

73 Titular/es:

ASTUTE MEDICAL, INC. (100.0%)
Blg 2, R. 620, 3550 General Atomics Court
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

ANDERBERG, JOSEPH;
MCPHERSON, PAUL;
GRAY, JEFF;
NAKAMURA, KEVIN y
KAMPF, JAMES, PATRICK

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 943 579 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos y composiciones para el diagnóstico y pronóstico de lesión renal e insuficiencia renal

- 5 [0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/093,939 presentada el 18 de diciembre de 2014.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 [0002] El documento WO2013/130594 A1 describe procedimientos y composiciones de diagnóstico y pronóstico de lesión renal e insuficiencia renal. El documento US2013/035290 se refiere a proteína 1 similar a quitinasa-3 como un biomarcador de recuperación de lesión renal. El estudio realizado por Hall et al., BMC Nephrology, 15:133, 2014, describe que YKL-40 de orina se asocia a lesión renal aguda progresiva o muerte en pacientes hospitalizados. Una tesis doctoral realizada por Rahul Agarwal se titula «Urinary biomarkers and association with recovery from severe AKI» (2013), Yale Medicine Thesis Digital Library, 1776.

- 15 [0003] El riñón es responsable de la excreción de agua y soluto del cuerpo. Sus funciones incluyen mantenimiento de equilibrio ácido-base, regulación de concentraciones de electrolitos, control del volumen de sangre y regulación de presión arterial. Como tal, la pérdida de función renal por lesión y/o enfermedad da lugar a morbilidad y mortalidad sustanciales. Una discusión detallada de lesiones renales se proporciona en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Edición, McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. La enfermedad y/o lesión renal puede ser aguda o crónica. Las enfermedades renales agudas y crónicas se describen tal como se indica a continuación (de Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Edición, McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815: "La insuficiencia renal es el empeoramiento de la función renal durante horas hasta días que lleva a la retención de desechos nitrogenados (tales como, nitrógeno ureico) y creatinina en la sangre. La retención de estas sustancias se denomina azotemia. La insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica) deriva de una pérdida anormal de función renal durante meses hasta años".

- 20 [0004] La insuficiencia renal aguda (IRA, también conocida como lesión renal aguda o LRA) es una reducción repentina (típicamente detectada dentro de aproximadamente 48 horas a 1 semana) en filtración glomerular. Esta pérdida de capacidad de filtración lleva a la retención de productos de desecho nitrogenados (urea y creatinina) y no nitrogenados que normalmente se excretan por el riñón, una reducción en el gasto urinario, o ambos. Se notifica que IRA agrava aproximadamente el 5 % de admisiones hospitalarias, 4-15 % de cirugías de bypass cardiopulmonar y hasta el 30 % de admisiones de cuidados intensivos. La IRA se puede categorizar como prerrenal, renal intrínseca o postrenal en causación. La enfermedad renal intrínseca se puede dividir aún más en anomalías glomerulares, tubulares, intersticiales y vasculares. Las causas principales de IRA se describen en la siguiente tabla, que se adapta del Manual de Merck, 17ª edición, Capítulo 222:

Tipo	Factores de Riesgo
Prerrenal	
Depleción del volumen de ECF	Diuresis excesiva, hemorragia, pérdidas GI, pérdida de fluido intravascular en el espacio extravascular (debido a ascitis, peritonitis, pancreatitis o quemaduras), pérdida de piel y membranas mucosas, estados renales de pérdidas de sal y agua.
Bajo gasto cardíaco	Cardiomiopatía, MI, taponamiento cardíaco, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, ventilación mecánica con presión positiva
Resistencia vascular sistémica baja	Choque séptico, insuficiencia hepática, fármacos antihipertensivos
Resistencia vascular renal aumentada	NSAID, ciclosporinas, tacrolimus, hipercalcemia, anafilaxis, anestésicos, obstrucción de la arteria renal, trombosis de la vena renal, sepsis, síndrome hepatorenal.
Tono arteriolar eferente disminuido (que lleva a TFG disminuida de presión transcáptilar glomerular reducida, especialmente en pacientes con estenosis de arteria renal bilateral)	Inhibidores de ACE o bloqueadores de receptores de angiotensina II
Renal Intrínseca	

Lesión tubular renal	Isquemia (estado prerrenal prolongado o severo): cirugía, hemorragia, obstrucción arterial o venal; Toxinas: NSAID, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos, estreptozotocina
Glomerulonefritis aguda	ANCA-asociados: Glomerulonefritis semilunar, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener; glomerulonefritis anti-GBM: síndrome de Goodpasture, complejo inmune: glomerulonefritis lúpica, glomerulonefritis postinfecciosa, glomerulonefritis crioglobulinémica
Renal Intrínseca	
Nefritis tubulointersticial aguda	Reacción a los fármacos (por ejemplo, β -lactamas, NSAID, sulfonamidas, ciprofloxacino, diuréticos de tiazidas, furosemida, fenitoína, allopurinol, pielonefritis, necrosis papilar
Nefropatía vascular aguda	Vasculitis, hipertensión maligna, microangiopatías trombóticas, escleroderma, ateroembolismo
Enfermedades infiltrativas	Linfoma, sarcoidosis, leucemia
Postrenal	
Precipitación tubular	Ácido úrico (lisis tumoral), sulfonamidas, triamtereno, aciclovir, indinavir, metotrexato, ingesta de etilenglicol, proteína de mieloma, mioglobina
Obstrucción uretral	Intrínseco: Cálculos, coágulos, tejido renal desechado, bola fúngica, edema, neoplasia, defectos congénitos; Extrínseco: Neoplasia, fibrosis retroperitoneal, trauma uretral durante la cirugía o lesión de alto impacto
Obstrucción de vejiga	Mecánico: Hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, estenosis uretral, fimosis, parafimosis, válvulas de uretra, catéter urinario permanente obstruido; Neurogénico: Fármacos anticolinérgicos, lesión de la neurona motora superior o inferior

[0005] En el caso de IRA isquémica, se puede dividir la evolución de la enfermedad en cuatro fases. Durante la fase de iniciación que dura desde horas hasta días, la perfusión reducida del riñón se convierte en la lesión. La ultrafiltración glomerular se reduce, el flujo de filtrado se reduce debido a los residuos dentro de túbulos, y se produce el retroescape de filtrado a través de epitelio dañado. Se puede mediar la lesión renal durante esta fase mediante reperfusión del riñón. La iniciación seguida de una fase de extensión que se caracteriza por lesión isquémica continua e inflamación y puede implicar daño endotelial y congestión vascular. Durante la fase de mantenimiento que dura entre 1 y 2 semanas, se produce lesión de células renales y la filtración glomerular y el gasto urinario alcanza un mínimo. Puede seguir una fase de recuperación en la que el epitelio renal se repara y TFG se recupera gradualmente. A pesar de esto, la tasa de supervivencia de sujetos con IRA puede ser tan baja como aproximadamente 60 %.

[0006] La lesión renal aguda causada por agentes de contraste radiológico (también llamados medio de contraste) y otras nefrotoxinas, tales como, ciclosporina, antibióticos que incluyen aminoglucósidos y fármacos contra el cáncer, tales como, cisplatino, se manifiesta durante un periodo de tiempo desde días hasta aproximadamente una semana. Se cree que la nefropatía inducida por contraste (NIC, que es LRA causada por agentes de contraste radiológico) está causada por vasoconstricción intrarrenal (que lleva a lesión isquémica) y a partir de la generación de especies reactivas de oxígeno que son directamente tóxicas para células epiteliales de túbulo renal. Tradicionalmente NIC se presenta como un aumento agudo (aparición dentro de 24-48 horas), pero reversible (pico en 3-5 días, resolución dentro de 1 semana) en nitrógeno ureico en sangre y creatinina en suero.

[0007] Un criterio descrito habitualmente para definir y detectar LRA es un aumento repentino (típicamente dentro de 2-7 días o dentro de un periodo de hospitalización) de creatinina en suero. Aunque el uso de la subida de creatinina en suero para definir y detectar LRA está consolidado, la magnitud de la subida de creatinina en suero y el periodo de tiempo en el que se mide para definir la LRA cambia considerablemente entre publicaciones. Tradicionalmente, aumentos relativamente altos en creatinina en suero, tales como, 100 %, 200 %, un aumento de como mínimo el 100 % hasta un valor por encima de 2 mg/dl y otras definiciones se utilizaron para definir LRA. Sin embargo, la tendencia

reciente está en utilizar aumentos más pequeños de creatinina en suero para definir LRA. La relación entre el aumento de creatinina en suero, LRA y los riesgos para la salud asociados se evaluaron en Praught and Shlipak, Curr Opin Nephrol Hypertens 14:265-270, 2005 y Chertow et al, J Am Soc Nephrol 16: 3365-3370, 2005.

[0008] Tal como se describe en estas publicaciones, se sabe ahora que el empeoramiento agudo de la función renal (LRA) y el riesgo aumentado de muerte y otras consecuencias perjudiciales están asociados con aumentos muy pequeños de creatinina en suero. Se pueden determinar estos aumentos como un valor (porcentaje) relativo o un valor nominal. Se ha descrito que los aumentos relativos en creatinina en suero tan bajos como el 20 % del valor antes de la lesión indican el empeoramiento agudo de función renal (LRA) y aumentan el riesgo para la salud, pero el valor indicado más habitualmente para definir la LRA y el riesgo aumentado para la salud es un aumento relativo de como mínimo el 25 %. Se ha informado de aumentos nominales tan bajos como 0,3 mg/dl, 0,2 mg/dl o incluso 0,1 mg/dl para indicar el empeoramiento de la función renal y el riesgo aumentado de muerte. Se han utilizado diferentes periodos de tiempo para aumentar la creatinina en suero hasta estos umbrales para definir la LRA, por ejemplo, que van desde 2 días, 3 días, 7 días o un periodo de tiempo variable definido como el tiempo que el paciente está ingresado en el hospital o la unidad de cuidados intensivos. Estos estudios indican que no existe un umbral particular de aumento de creatinina en suero (o periodo de tiempo para el aumento) para empeorar la función renal o LRA, sino más bien un aumento continuo de riesgo con una magnitud creciente de aumento de creatinina en suero.

[0009] Un estudio (Lassnigg et al, J Am Soc Nephrol 15:1597-1605, 2004) investigó tanto los aumentos como las disminuciones de creatinina en suero. Los pacientes con una caída leve de creatinina en suero de -0,1 hasta -0,3 mg/dl después de una cirugía en el corazón tenían la tasa más baja de mortalidad. Los pacientes con una caída mayor de creatinina en suero (más de o igual a -0,4 mg/dl) o cualquier aumento de creatinina en suero tenían una tasa más alta de mortalidad. Estos descubrimientos han llevado a los autores a la conclusión de que incluso los cambios más sutiles en la función renal (como los detectados por los pequeños cambios de creatinina dentro de 48 horas después de la cirugía) afectan seriamente los resultados de los pacientes. En un esfuerzo para llegar a un consenso sobre un sistema de clasificación unificado para utilizar la creatinina en suero para definir la LRA en ensayos clínicos y en práctica clínica, Bellomo et al., Crit Care. 8(4): R204-12, 2004,

proponen las siguientes clasificaciones para estratificar los pacientes con LRA:

"Riesgo": la creatinina en suero aumentó 1,5 veces desde el punto de referencia O producción de orina de <0,5 ml/kg de peso corporal/hora durante 6 horas;

"Lesión": la creatinina en suero aumentó 2,0 veces desde el punto de referencia O producción de orina de <0,5 ml/kg/hora durante 12 horas;

"Insuficiencia": la creatinina en suero aumentó 3,0 veces desde el punto de referencia O creatinina >355 µmol/l (con un aumento de >44) o gasto urinario inferior a 0,3 ml/kg/hora o anuria durante como mínimo 12 horas;

[0010] E incluyó dos resultados clínicos:

"Pérdida": necesidad persistente de terapia de reemplazo renal durante más de cuatro semanas.

"ESRD, *end stage renal disease*": enfermedad renal en etapa terminal - la necesidad de diálisis durante más de 3 meses.

[0011] Estos parámetros se llaman criterio de RIFLE, que proporcionan una herramienta clínica útil para clasificar los estados renales. Tal como se expuso en Kellum, Crit. Care Med. 36: S141-45, 2008 y Ricci et al., Kidney Int. 73, 538-546, 2008, los criterios de RIFLE proporcionan una definición uniforme de LRA que se ha confirmado en numerosos estudios.

[0012] Más recientemente, Mehta et al., Crit. Care 11:R31 (doi:10.1186.cc5713), 2007, propone las siguientes clasificaciones similares para estratificar pacientes con LRA, que se ha modificado a partir de RIFLE:

"Etapa I": aumento de la creatinina en suero de más de o igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$) o aumento de más de o igual al 150 % (1,5 veces) desde el punto de referencia O gasto urinario inferior a 0,5 ml/kg por hora durante más de 6 horas;

"Etapa II": aumento de la creatinina en suero hasta más de 200 % (> 2 veces) desde el punto de referencia O gasto urinario inferior a 0,5 ml/kg por hora durante más de 12 horas;

"Etapa III": aumento de la creatinina en suero hasta más de 300 % (> 3 veces) desde el punto de referencia O la creatinina en suero $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ acompañada por un aumento agudo de como mínimo 44 µmol/l O gasto urinario inferior a 0,3 ml/kg por hora durante 24 horas o anuria durante 12 horas.

[0013] El Comité de Trabajo sobre el Consenso sobre NIC (McCollough et al, Rev Cardiovasc Med. 2006;7(4):177-197) utiliza un aumento de creatinina en suero del 25 % para definir nefropatía inducida por contraste (que es un tipo de LRA). Aunque diferentes grupos proponen criterios ligeramente distintos para utilizar la creatinina en suero para detectar LRA, el consenso es que los pequeños cambios en la creatinina en suero, tales como 0,3 mg/dl o 25 %, son

suficientes para detectar LRA (empeoramiento de función renal) y que la magnitud del cambio de la creatinina en suero es un indicador de la gravedad de la LRA y el riesgo de mortalidad.

[0014] Aunque la medición en serie de la creatinina en suero durante un periodo de días es un procedimiento aceptado de la detección y el diagnóstico de LRA y se considera una de las herramientas más importantes para evaluar a los pacientes con LRA, se considera generalmente que la creatinina en suero tiene diferentes limitaciones en el diagnóstico, la evaluación y el seguimiento de los pacientes con LRA. El periodo de tiempo de la creatinina en suero para llegar a los valores (por ejemplo, un aumento de 0,3 mg/dL o 25 %) que se considera diagnóstico para LRA puede ser de 48 horas o más dependiendo de la definición utilizada. Dado que la lesión celular en LRA puede producirse en un periodo de horas, los aumentos de la creatinina en suero detectados en 48 horas o más pueden ser un indicador tardío de lesión y, por lo tanto, confiar en la creatinina en suero puede retrasar el diagnóstico de LRA. Además, la creatinina en suero no es un buen indicador del estado exacto del riñón y se necesita tratamiento durante las fases más agudas de LRA cuando la función renal cambia rápidamente. Algunos pacientes con LRA se recuperarán completamente, algunos necesitarán diálisis (de corto plazo o de largo plazo) y algunos tendrán otros resultados perjudiciales que incluyen muerte, eventos adversos cardíacos graves y enfermedad renal crónica. Debido a que la creatinina en suero es un marcador de la tasa de filtración, no distingue entre las causas de LRA (prerrenal, renal intrínseca, obstrucción postrenal, ateroembólica, etc.) o la categoría o la localización de lesión en la enfermedad renal intrínseca (por ejemplo, tubular, glomerular o intestinal en origen). El gasto urinario está limitado de manera similar. Conocer tales cosas puede ser de vital importancia en la gestión y el tratamiento de pacientes con LRA.

[0015] Estas limitaciones subrayan la necesidad de mejores procedimientos para detectar y evaluar LRA, en particular, durante las etapas tempranas y subclínicas, pero también en etapas tardías cuando tiene lugar la recuperación y la reparación de riñón. Además, existe una necesidad de identificar mejor a los pacientes que están en riesgo de tener IRA.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0016] La presente invención proporciona un procedimiento para evaluar si un sujeto con lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE se recuperará, que comprende:

realizar un procedimiento de ensayo configurado para detectar la proteína 1 similar a la quitinasa-3 en una muestra de orina obtenida del sujeto para proporcionar un resultado del ensayo que comprende una concentración medida de proteína 1 similar a quitinasa-3; y
evaluar si es probable que el sujeto se recupere al estadio O o R de RIFLE dentro de los 7 días, 72 horas, 48 horas, 24 horas o 12 horas posteriores a la obtención de la muestra en comparación con el resultado del ensayo con un umbral predeterminado seleccionado entre un estudio de población, en el que se asigna al sujeto una mayor probabilidad de recuperación cuando el resultado del ensayo está por debajo del umbral, en relación con una probabilidad de recuperación asignada cuando el resultado del ensayo está por encima del umbral.

[0017] La presente invención también proporciona un procedimiento para evaluar si un sujeto con lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE tendrá lesión renal aguda persistente, que comprende: realizar un procedimiento de ensayo configurado para detectar la proteína 1 similar a la quitinasa-3 en una muestra de orina obtenida del sujeto para proporcionar un resultado del ensayo que comprende una concentración medida de proteína 1 similar a quitinasa-3; y
evaluar si es probable que el sujeto tenga una lesión renal aguda persistente en estadio I o F de RIFLE dentro de los 7 días, 72 horas, 48 horas o 24 horas posteriores a la obtención de la muestra en comparación con el resultado del ensayo con un umbral predeterminado seleccionado entre un estudio de población, en el que se asigna al sujeto una mayor probabilidad de persistencia cuando el resultado del ensayo está por encima del umbral, en relación con una probabilidad de persistencia asignada cuando el resultado del ensayo está por debajo del umbral.

[0018] La presente invención proporciona adicionalmente un uso in vitro de la proteína 1 similar a quitinasa-3 para evaluar si un sujeto con lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE posiblemente se recuperará en un periodo de 7 días o persistirá con lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE.

[0019] Estas y otras realizaciones de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0020] La información técnica expuesta a continuación puede traspasar el alcance de la invención en algunos aspectos, que se define exclusivamente en las reivindicaciones adjuntas. Se proporciona la información técnica adicional para clasificar la invención actual en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

[0021] En el presente documento se describen los procedimientos y las composiciones de evaluación de función renal en un sujeto. Tal como se describe en el presente documento, se puede utilizar la medición de la proteína 1 similar a Quitinasa-3 (a la que se hace referencia en el presente documento como un «marcador de lesión renal») para

diagnóstico, pronóstico, estratificación de riesgos, establecimiento de etapa, seguimiento, clasificación y determinación de otros diagnósticos y regímenes de tratamiento en sujetos que padecen o están en riesgo de padecer una lesión de función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda (también denominada lesión renal aguda). En la invención, la proteína 1 similar a Quitinasa-3 se utiliza para evaluar si un sujeto que padece insuficiencia renal aguda de estadio I o F de RIFLE tiene posibilidad de mejorar hasta la estadio 0 o R de RIFLE o permanecer en la estadio I o F de RIFLE en un periodo de 7 días. Las composiciones no se reivindican como tales.

[0022] Se puede utilizar la proteína 1 similar a Quitinasa-3 de manera individual o en paneles que comprenden una pluralidad de marcadores de lesión renal, en estratificación de riesgos (es decir, para identificar a los sujetos que están en riesgo de padecer una futura lesión de función renal, futura evolución a IRA, futura mejoría en función renal, *etc.*); en diagnóstico de enfermedad existente (es decir, para identificar a sujetos que han padecido una lesión de función renal, que han progresado hasta función renal reducida, que han progresado hasta IRA, *etc.*); en seguimiento de deterioro o mejoría de función renal; y en predicción de un resultado médico futuro, tal como función renal mejorado o agravado, un riesgo de mortalidad disminuido o aumentado, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto necesite terapia de reemplazo renal (es decir, hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración y/o trasplante renal, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto se recupere de una lesión de función renal, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto se recupere de IRA, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto evolucione hasta enfermedad renal en fase terminal, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto evolucione hasta insuficiencia renal crónica, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto sufra un rechazo de un trasplante de riñón, *etc.* De nuevo, en la invención, la proteína 1 similar a Quitinasa-3 se utiliza para evaluar si un sujeto que padece insuficiencia renal aguda de estadio I o F de RIFLE tiene posibilidad de mejorar hasta la estadio 0 o R de RIFLE o permanecer en la estadio I o F de RIFLE en un periodo de 7 días.

[0023] En el presente documento se describen los procedimientos de evaluación de estado renal en un sujeto. Estos procedimientos comprenden la realización de un procedimiento de ensayo que se configura para detectar la proteína 1 similar a Quitinasa-3 en una muestra de fluido corporal obtenida del sujeto. El(los) resultado(s) del ensayo, por ejemplo, una concentración medida de la proteína 1 similar a Quitinasa-3, se correlaciona(n) con el estado renal del sujeto. Esta correlación con el estado renal puede incluir la correlación del(los) resultado(s) de ensayo con uno o más de estratificación de riesgos, diagnóstico, pronóstico, clasificación por etapas, clasificación y supervisión del sujeto tal como se describe en el presente documento. Por consiguiente, se puede utilizar uno o más marcadores de lesión renal en la evaluación de lesión renal.

[0024] Los procedimientos de evaluación de estado renal incluyen procedimientos de estratificación de riesgos del sujeto; es decir, la asignación de una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal al sujeto. En estos procedimientos, el(los) resultado(s) de ensayo se relaciona(n) con uno o más de dichos cambios futuros.

[0025] Los procedimientos de estratificación de riesgos pueden comprender la determinación de un riesgo para el sujeto de una futura lesión de función renal, y el(los) resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de tal futura lesión de función renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance positivo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de padecer una futura lesión de función renal, cuando la concentración medida supera el umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance negativo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de padecer una futura lesión de función renal, cuando la concentración medida está por debajo del umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida supera el umbral.

[0026] Los procedimientos de estratificación de riesgos comprenden una determinación de riesgo para el sujeto de una futura lesión de función renal, y el(los) resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de tal lesión de función renal. Por ejemplo, cada una de las concentraciones medidas puede compararse con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance positivo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de padecer una futura función renal reducida, cuando la concentración medida supera el umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance negativo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de una futura función renal reducida, cuando la concentración medida está por debajo del umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida supera el umbral. En la invención, se puede analizar una probabilidad de que un sujeto tenga lesión renal aguda de estadio I o F de RIFLE en un periodo de 7 días.

[0027] Otros procedimientos adicionales de estratificación de riesgos comprenden una probabilidad para el sujeto de una futura mejoría de función renal, y el(los) resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de tal futura mejoría de función renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance positivo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de una futura mejoría en función renal, cuando la concentración medida está por debajo del umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida supera el umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance negativo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de una futura mejoría de función

renal, cuando la concentración medida supera el umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral. En la invención, se puede analizar una probabilidad de recuperación de insuficiencia renal aguda de estadio I o F de RIFLE en un periodo de 7 días.

5 [0028] Otros procedimientos de estratificación de riesgos comprenden una determinación de riesgo para el sujeto de avance hacia IRA, y el(los) resultado(s) se correlaciona(n) con una probabilidad de tal avance hacia IRA. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance positivo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de progresión hacia IRA, cuando la concentración medida supera el umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida
10 está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance negativo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de progresión hacia IRA, cuando la concentración medida está por debajo del umbral en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida supera el umbral.

15 [0029] Otros procedimientos de estratificación de riesgos comprenden la determinación de un resultado de riesgo para el sujeto, y el(los) resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de la aparición de un resultado clínico que tiene relación con una lesión renal que el sujeto padece. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance positivo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de uno o más de: lesión renal aguda, progresión hacia una etapa de deterioro de IRA, mortalidad, una necesidad de terapia de reemplazo renal, una necesidad de retirada de toxinas renales, etapa final de enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, derrame, infarto de miocardio, progresión hacia enfermedad renal crónica, etc., cuando la concentración medida está por encima del umbral en relación con una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal con «avance negativo», se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de uno o más de: lesión renal aguda, progresión hacia una etapa de deterioro de IRA, mortalidad, una necesidad de terapia de reemplazo renal, una
20 necesidad de retirada de toxinas renales, etapa final de enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, derrame, infarto de miocardio, progresión hacia enfermedad renal crónica, etc., cuando la concentración medida está por debajo del umbral en relación con una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.

30 [0030] En tales procedimientos de estratificación de riesgos, la probabilidad o el riesgo asignado es aquel que es más o menos probable que se produzca un hecho de interés en un periodo de 180 días cuando se obtiene una muestra de fluido corporal del sujeto. La probabilidad o el riesgo asignado puede hacer referencia a un acontecimiento de interés que tiene lugar en un periodo de tiempo más corto tal como 18 meses, 120 días, 90 días, 60 días, 45 días, 30 días, 21 días, 14 días, 7 días, 5 días, 96 horas, 72 horas, 48 horas, 36 horas, 24 horas, 12 horas o inferior. Un riesgo a las 0 horas de tiempo cuando se obtiene la muestra de fluido corporal del sujeto es equivalente a un diagnóstico de una
35 condición actual. En la invención, se asigna una probabilidad de recuperación de, o continuidad en, insuficiencia renal aguda de estadio I o F de RIFLE en un periodo de 7 días.

[0031] El sujeto puede seleccionarse para la estratificación de riesgos basándose en la preexistencia en el sujeto de uno o más factores de riesgo de IRA prerrenal, renal intrínseca o postrenal. Por ejemplo, un sujeto que se está sometiendo o se ha sometido a cirugía vascular mayor, baipás de arteria coronaria u otra cirugía cardíaca; un sujeto que padece insuficiencia cardíaca congestiva preexistente, preeclampsia, eclampsia, diabetes millitus, hipertensión, enfermedad de arterias coronarias, proteinuria, insuficiencia renal, filtración glomerular inferior al parámetro normal, cirrosis, creatinina en suero superior al parámetro normal o sepsis; o un sujeto expuesto a AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados,
45 metotrexato, agentes de contraste radiopaco o estreptozotocina son todos sujetos preferidos para el seguimiento de riesgos de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. Esta lista no pretende ser limitativa. En este contexto «preexistencia» significa que existe el factor de riesgo durante el periodo de tiempo en el que se obtiene la muestra de fluido corporal del sujeto.

50 [0032] Se puede escoger a un sujeto para la estratificación de riesgos en base a un diagnóstico existente de lesión de función renal, función renal reducida o IRA. En la invención, el sujeto tiene insuficiencia renal aguda de estadio I o F de RIFLE.

55 [0033] Los procedimientos de evaluación de estado renal también incluyen los procedimientos de diagnóstico de una lesión renal en el sujeto; es decir, la evaluación de si un sujeto ha padecido o no una lesión de función renal, función renal reducida o IRA. En estos procedimientos, el(los) resultado(s) de ensayo, por ejemplo, una concentración medida de la proteína 1 similar a Quitinasa-3, se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal. Los procedimientos de diagnóstico de una lesión renal no se reivindican como tales.

60 [0034] Los procedimientos de diagnóstico pueden comprender el diagnóstico de la aparición o no aparición de una lesión de función renal, y el(los) resultado(s) del ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de tal lesión. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión de función renal, cuando la concentración medida está por encima del umbral (en relación con una probabilidad asignada, cuando la

concentración medida está por debajo del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión de función renal (en relación con la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador con avance negativo, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión de función renal, cuando la concentración medida está por debajo del umbral (en relación con una probabilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión de función renal (en relación con la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

[0035] Otros procedimientos de diagnóstico comprenden la aparición o no aparición de función renal reducida, y el(los) resultado(s) del ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión que causa función renal reducida. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, se le asigna al sujeto una posibilidad aumentada de la aparición de una lesión que causa función renal reducida, cuando la concentración medida está por encima del umbral (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, una posibilidad aumentada de la no aparición de una lesión que causa función renal reducida puede asignarse al sujeto (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador con avance negativo, se le asigna al sujeto una posibilidad aumentada de la aparición de una lesión que causa función renal reducida, cuando la concentración medida está por debajo del umbral (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, una posibilidad aumentada de la no aparición de una lesión que causa función renal reducida puede asignarse al sujeto (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

[0036] Otros procedimientos adicionales de diagnóstico comprenden el diagnóstico de la aparición o no aparición de IRA, y el(los) resultado(s) del ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión que causa IRA. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, se le asigna al sujeto una posibilidad aumentada de la aparición de IRA, cuando la concentración medida está por encima del umbral (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, una posibilidad aumentada de la no aparición de IRA puede asignarse al sujeto (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador con avance negativo, se le asigna al sujeto una posibilidad aumentada de la aparición de IRA, cuando la concentración medida está por debajo del umbral (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, una posibilidad aumentada de la no aparición de IRA puede asignarse al sujeto (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

[0037] Otros procedimientos de diagnóstico adicionales comprenden el diagnóstico de un sujeto que necesita terapia de reemplazo renal, y el(los) resultado(s) se correlaciona(n) con una necesidad de terapia de reemplazo renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea la necesidad de terapia de reemplazo renal, cuando la concentración medida supera el umbral (en relación con la probabilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea la necesidad de terapia de reemplazo renal (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador con avance negativo, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea la necesidad de terapia de reemplazo renal, cuando la concentración medida está por debajo del umbral (en relación con la probabilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le asigna al sujeto una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea la necesidad de terapia de reemplazo renal (en relación con la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

[0038] Otros procedimientos de diagnóstico adicionales comprenden el diagnóstico de un sujeto como el que necesita un trasplante renal, y el(los) resultado(s) se correlaciona(n) con una necesidad de trasplante renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, se le asigna al sujeto una posibilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante de riñón, cuando la concentración medida está por encima del umbral (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, una posibilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante de riñón puede asignarse al sujeto (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador con avance negativo, se le asigna al sujeto una posibilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante de riñón, cuando la concentración

medida está por debajo del umbral (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, una posibilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante de riñón puede asignarse al sujeto (en relación con la posibilidad asignada, cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

[0039] Los procedimientos de evaluación de estado renal también incluyen los procedimientos de supervisión de una lesión renal en el sujeto; es decir, la evaluación de si la función renal está mejorando o empeorando en un sujeto que ha padecido una lesión de función renal, función renal reducida o IRA o no. En estos procedimientos, el(los) resultado(s) de ensayo, por ejemplo, una concentración medida de la proteína 1 similar a Quitinasa-3, se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal. Los siguientes son las realizaciones preferidas de supervisión. Los procedimientos de supervisión de una lesión renal no se reivindican como tales.

[0040] Los procedimientos de supervisión pueden comprender la supervisión de estado renal en un sujeto que padece una lesión de función renal, y el(los) resultado(s) se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio de estado renal en un sujeto. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar al sujeto una mejora de función renal. Para un marcador con avance negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se puede asignar al sujeto una mejora de función renal.

[0041] Otros procedimientos de supervisión pueden comprender la supervisión de estado renal en un sujeto que padece una lesión de función renal, y el(los) resultado(s) se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio de estado renal en un sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración(es) medida(s) puede(n) compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar al sujeto una mejora de función renal. Para un marcador con avance negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le puede asignar al sujeto una mejora de función renal.

[0042] Otros procedimientos de supervisión comprenden la supervisión de estado renal en un sujeto que padece una insuficiencia renal aguda, y el(los) resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio de estado renal en el sujeto. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar al sujeto una mejora de función renal. Para un marcador con avance negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le puede asignar al sujeto una mejora de función renal.

[0043] Los procedimientos de supervisión adicionales comprenden la supervisión del estado renal en un sujeto que está en riesgo de una lesión de función renal debido a la preexistencia de uno o más factores de riesgo conocidos de IRA prerrenal, renal intrínseca o postrenal, y el(los) resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal del sujeto. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador con avance positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar al sujeto una mejora de función renal. Para un marcador con avance negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar al sujeto un deterioro de función renal; alternatively, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se le puede asignar al sujeto una mejora de función renal.

[0044] Los procedimientos de evaluación de estado renal también incluyen los procedimientos de clasificación de una lesión renal en el sujeto; es decir, determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o postrenal; y/o subdividir más estas clases en subclases, tales como lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda o enfermedad infiltrativa; y/o asignar una probabilidad de que un sujeto progresará hasta una etapa particular de RIFLE. En estos procedimientos, el(los) resultado(s) de ensayo, por ejemplo, una concentración medida de la proteína 1 similar a Quitinasa-3, se correlaciona(n) con una clase y/o subclase particular. Los procedimientos de clasificación de una lesión renal no se reivindican como tales.

[0045] La clasificación de procedimientos puede comprender la determinación de que si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o postrenal; y/o la subdivisión adicional de estas clases en subclases, tales como lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda o enfermedad

infiltrativa; y/o la asignación de una probabilidad de que un sujeto progresará hasta una etapa particular de RIFLE, y el(los) resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la clasificación de lesión del sujeto. Por ejemplo, la concentración medida se puede comparar con un valor umbral, y cuando la concentración medida está por encima del umbral, se asigna una clasificación particular; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, se le puede asignar una clasificación diferente al sujeto.

[0046] Un experto puede utilizar una variedad de procedimientos para llegar a un valor umbral deseado para su uso en estos procedimientos. Por ejemplo, el valor umbral se puede determinar a partir de una población de sujetos normales seleccionando una concentración que representa el 75°, 85°, 90°, 95° o 99° percentil de un marcador de lesión renal medido en tales sujetos normales. Alternativamente, el valor umbral puede determinarse a partir de una población «enferma» de sujetos, por ejemplo, aquellos que padecen una lesión o tienen una predisposición a una lesión (por ejemplo, evolución hacia IRA o algún otro resultado clínico, tal como muerte, diálisis, trasplante de riñón, etc.) seleccionando una concentración que representa el 75°, 85°, 90°, 95° o 99° percentil de un marcador de lesión renal medido en tales sujetos. En otra alternativa, el valor umbral puede determinarse a partir de una medición anterior de un marcador de lesión renal en el mismo sujeto; es decir, un cambio temporal en el nivel de un marcador de lesión renal en el sujeto se puede utilizar para asignar un riesgo al sujeto.

[0047] Sin embargo, la discusión anterior no pretende dar a entender, que los marcadores de lesión renal de la presente invención deben compararse con los umbrales individuales correspondientes. Los procedimientos de combinación de resultados de ensayo pueden comprender el uso de regresión logística multivariante, modelo loglineal, análisis de redes neuronales, análisis n-de-m, análisis de árbol de decisión, determinación de promedios de marcadores, etc. Esta lista no pretende ser limitativa. En estos procedimientos, se puede tratar un resultado compuesto que se determina combinando marcadores individuales como si fuera un marcador por sí solo; es decir, se puede determinar un umbral para el resultado compuesto tal como se describe en el presente documento para marcadores individuales, y el resultado compuesto para un paciente individual haciendo comparación con este umbral.

[0048] Se puede establecer la habilidad de una prueba particular de distinguir dos poblaciones utilizando el análisis ROC. Por ejemplo, se puede utilizar las curvas ROC establecidas a partir de una «primera» subpoblación que está predispuesta a uno o más cambios futuros en el estado renal, y se puede utilizar una «segunda» subpoblación que no está tan predispuesta para calcular una curva ROC, y el área bajo la curva proporciona una medida de la calidad de la prueba. Preferiblemente, las pruebas descritas en el presente documento proporcionan un área de curva ROC superior a 0,5, preferiblemente como mínimo 0,6, más preferiblemente 0,7, todavía más preferiblemente como mínimo 0,8, incluso más preferiblemente como mínimo 0,9 y lo más preferiblemente como mínimo 0,95.

[0049] En determinados aspectos, la concentración medida de uno o más marcadores de lesión renal o una combinación de tales marcadores puede tratarse como variables continuas. Por ejemplo, cualquier concentración particular puede convertirse en una probabilidad correspondiente a una reducción futura en la función renal del sujeto, la aparición de una lesión, una clasificación, etc. En una alternativa adicional, un umbral que puede proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad en la separación de una población de sujetos en «grupos», tal como una «primera» subpoblación (por ejemplo, que esta predispuesta a uno o más cambios futuros en el estado renal, la aparición de una lesión, una clasificación, etc.) y una «segunda» subpoblación que no está tan predispuesta. Un valor de umbral se selecciona para separar estas primera y segunda poblaciones utilizando una o más de las siguientes medidas de precisión de ensayo:

una razón de probabilidades superior a 1, preferiblemente como mínimo aproximadamente 2 o superior o aproximadamente 0,5 o inferior, más preferiblemente como mínimo aproximadamente 3 o superior o aproximadamente 0,33 o inferior, todavía más preferiblemente como mínimo aproximadamente 4 o superior o aproximadamente 0,25 o inferior, incluso más preferiblemente como mínimo aproximadamente 5 o superior o aproximadamente 0,2 o inferior y lo más preferiblemente como mínimo aproximadamente 10 o superior o aproximadamente 0,1 o inferior;

una especificidad superior a 0,5, preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,6, más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,7, todavía más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,8, incluso más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,95, con una sensibilidad correspondiente superior a 0,2, preferiblemente superior a aproximadamente 0,3, más preferiblemente superior a aproximadamente 0,4, todavía más preferiblemente superior a aproximadamente 0,5, incluso más preferiblemente superior a aproximadamente 0,6, todavía más preferiblemente superior a aproximadamente 0,7, aún más preferiblemente superior a aproximadamente 0,8, más preferiblemente superior a aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente superior a aproximadamente 0,95;

una sensibilidad superior a 0,5, preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,6, más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,7, todavía más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,8, incluso más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente como mínimo aproximadamente 0,95, con una especificidad correspondiente superior a 0,2, preferiblemente superior a aproximadamente 0,3, más preferiblemente superior a aproximadamente 0,4, todavía más preferiblemente superior a aproximadamente 0,5,

incluso más preferiblemente superior a aproximadamente 0,6, todavía más preferiblemente superior a aproximadamente 0,7, aún más preferiblemente superior a aproximadamente 0,8, más preferiblemente superior a aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente superior a aproximadamente 0,95;

5 como mínimo aproximadamente 75 % de sensibilidad combinados con como mínimo 75 % de especificidad;

una proporción de probabilidad positiva (calculada como sensibilidad/(1-especificidad)) superior a 1, como mínimo aproximadamente 2, más preferiblemente como mínimo aproximadamente 3, todavía más preferiblemente como mínimo aproximadamente 5 y lo más preferiblemente como mínimo aproximadamente 10; o

10 una proporción de probabilidad negativa (calculada como (1-sensibilidad)/especificidad) inferior a 1, inferior a o igual a aproximadamente 0,5, más preferiblemente inferior a o igual aproximadamente 0,3 y lo más preferiblemente inferior a o igual aproximadamente 0,1.

15 [0050] El término «aproximadamente» en el contexto de cualquiera de las mediciones anteriores hace referencia a +/- 5 % de una medición dada.

[0051] Múltiples umbrales pueden utilizarse también para evaluar el estado renal de un sujeto. Por ejemplo, una «primera» subpoblación que está predispuesta a uno o más cambios futuros en estado renal, la aparición de una lesión, una clasificación, etc., y una «segunda» subpoblación que no está tan predispuesta pueden combinarse en un grupo único. A continuación, este grupo se subdivide en tres o más partes iguales (conocidas como terciles, cuartiles, quintiles, etc., dependiendo del número de subdivisiones). Una razón de probabilidades se asigna a sujetos basándose en una subdivisión a la que pertenecen. Si uno se considera un tercil, se puede utilizar el tercil más bajo o más alto como una referencia de comparación con otras subdivisiones. A esta subdivisión de referencia se asigna una razón de probabilidades 1. Al segundo tercil se le asigna una razón de probabilidades que está relacionada con aquel primer tercil. Es decir, alguien en el segundo tercil podría estar 3 veces más propenso a padecer uno o más cambios futuros en estado renal en comparación con alguien en el primer tercil. Al tercer tercil se le asigna, también, una razón de probabilidades que está relacionada con aquel primer tercil.

30 [0052] En determinadas realizaciones, el procedimiento de ensayo es un inmunoensayo. Los anticuerpos que se utilizan en tales ensayos se unirán de manera específica a un marcador de lesión renal de longitud completa de interés y, también, pueden unirse a uno o más polipéptidos que están «relacionados» con los mismos tal como aquel término se define de aquí en adelante. Un experto en la técnica conoce bien los numerosos formatos de inmunoensayos. Las muestras preferidas de fluidos corporales se seleccionan entre el grupo que consiste en orina, sangre, suero, saliva, lágrimas y plasma.

[0053] Las etapas del procedimiento anterior no deberían interpretarse como las que significan que el(los) resultado(s) de ensayo de marcador de lesión renal se utiliza(n) de manera aislada en los procedimientos descritos en el presente documento. Más bien, las variables adicionales u otros indicios clínicos pueden incluirse en los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, un procedimiento de estratificación de riesgo, diagnóstico, clasificación, supervisión, etc. puede combinar el(los) resultado(s) de ensayo con una o más variables medidas para el sujeto seleccionado entre el grupo que consiste en información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), historia médica (por ejemplo, historia familiar, tipo de cirugía, enfermedad preexistente, tal como aneurisma, insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad de arteria coronaria, proteinuria, insuficiencia renal o sepsis, exposición a un tipo de toxina, tal como NSAID, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina), variables clínicas (por ejemplo, presión arterial, temperatura, velocidad de respiración), puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, puntuación de riesgo TIMI para UA/NSTEMI, puntuación de riesgo de Framingham), tasa de filtración glomerular, una tasa aproximada de filtración glomerular, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, una concentración de creatinina en orina, una excreción fraccional de sodio, una concentración de sodio en orina, una proporción de creatinina en orina a creatinina en suero o plasma, una gravedad específica en orina, una osmolaridad en orina, una proporción de nitrógeno ureico en orina a nitrógeno ureico en plasma, una proporción de BUN en plasma a creatinina, un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina / (creatinina en orina / creatinina en plasma), una concentración de gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en suero o plasma, una concentración de NGAL en orina, una concentración de cistatina C en suero o plasma, una concentración de troponina cardíaca en suero o plasma, una concentración de BNP en suero o plasma, una concentración de NTproBNP en suero o plasma y una concentración de proBNP en suero o plasma. Otras mediciones de función renal que pueden combinarse con uno o más resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal se describen de aquí en adelante y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Edición, McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830, y Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Edición, McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815.

[0054] Cuando se mide más de un marcador, pueden medirse los marcadores individuales en las muestras obtenidas al mismo tiempo o pueden determinarse a partir de las muestras obtenidas en tiempos diferentes (por ejemplo,

anteriormente o posteriormente). También pueden medirse los marcadores individuales en las mismas o diferentes muestras de fluido corporal. Por ejemplo, se puede medir un marcador de lesión renal en una muestra de suero o plasma y se puede medir otro marcador de lesión renal en una muestra de orina. Adicionalmente, la asignación de una probabilidad puede combinar un resultado de ensayo de marcador individual de lesión renal con cambios temporales en uno o más variables adicionales.

[0055] En diferentes aspectos relacionados, la presente invención incluye el uso de dispositivos y equipos para llevar a cabo los procedimientos descritos en el presente documento. Los equipos adecuados comprenden reactivos adecuados para llevar a cabo un ensayo de como mínimo uno de los marcadores de lesión renal descritos junto con las instrucciones para realizar las comparaciones de umbral descritas. Los dispositivos y equipos no se reivindican como tales.

[0056] En determinadas realizaciones, los reactivos para llevar a cabo tales ensayos se proporcionan en un dispositivo de ensayo y tales dispositivos de ensayo pueden incluirse en dicho equipo. Los reactivos preferidos pueden comprender uno o más anticuerpos de fase sólida, el anticuerpo de fase sólida que comprende un anticuerpo que detecta la(las) dianas de biomarcadores deseados unidas a un soporte sólido. En el caso de los inmunoensayos tipo sandwich, tales reactivos pueden incluir también uno o más anticuerpos detectables marcados, el anticuerpo detectable marcado que comprende un anticuerpo que detecta la(las) dianas de biomarcadores deseados unidas a una marcador detectable. Los elementos opcionales adicionales que pueden proporcionarse como una parte de un dispositivo de ensayo se describen de aquí en adelante.

[0057] Las etiquetas detectables pueden incluir moléculas que son detectables por sí mismas (por ejemplo, fracciones fluorescentes, etiquetas electroquímicas, etiquetas ecl (luminiscencia electroquímica), agentes quelantes metálicos, partículas metálicas coloidales, *etc.*) así como también, moléculas que pueden detectarse indirectamente mediante la producción de un producto de reacción detectable (por ejemplo, enzimas, tales como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, *etc.*) o mediante el uso de una molécula de unión específica que puede detectarse por sí misma (por ejemplo, un anticuerpo marcado que se une al segundo anticuerpo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4- dinitrobenceno, fenilarsenato, ADNss, ADNds, *etc.*).

[0058] La generación de una señal a partir del elemento de desarrollo de señal puede realizarse utilizando varios procedimientos ópticos, acústicos y electroquímicos que se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de modos de detección incluyen fluorescencia, detección radioquímica, reflectancia, absorbancia, amperometría, conductancia, impedancia, interferometría, elipsometría, *etc.* En estos procedimientos determinados, el anticuerpo en fase sólida se acopla a un transductor (por ejemplo, una rejilla de difracción, sensor electroquímico, *etc.*) para generar una señal, mientras en otros, una señal se genera mediante un transductor que está espacialmente separado del anticuerpo en fase sólida (por ejemplo, un fluorímetro que utiliza una fuente de luz de excitación y un detector óptico). Esta lista no pretende ser limitativa. Pueden utilizarse biosensores basados en anticuerpos para determinar la presencia o la cantidad de analitos que eliminan opcionalmente la necesidad de una molécula etiquetada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA ADICIONAL

[0059] La presente descripción se refiere a procedimientos y composiciones para el diagnóstico, el diagnóstico diferencial, la estratificación del riesgo, el seguimiento, la clasificación y la determinación de regímenes de tratamiento en sujetos que sufren o corren el riesgo de sufrir daño en la función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda a través de la medición de uno o más marcadores de lesión renal. En varios casos, una concentración medida de proteína 1 similar a quitinasa-3 o uno o más marcadores relacionados con la misma se correlacionan con el estado renal del sujeto. En la presente invención, se proporcionan procedimientos, tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

[0060] Para el objetivo del presente documento se aplican las siguientes definiciones:

Tal como se utiliza en el presente documento, una "lesión de función renal" es una reducción repentina (dentro de 14 días, preferiblemente dentro de 7 días, más preferiblemente dentro de 72 horas y aún más preferiblemente dentro de 48 horas) medible en una medición de función renal. Se puede identificar tal lesión, por ejemplo, mediante una reducción en la tasa de filtración glomerular o TFG aproximada, una reducción en el gasto urinario, un aumento en creatinina sérica, un aumento en cistatina C en suero, una necesidad de terapia de reemplazo renal, *etc.* "Mejora en la función renal" es un aumento repentino (dentro de 14 días, preferiblemente dentro de 7 días, más preferiblemente dentro de 72 horas y aún más preferiblemente dentro de 48 horas) medible en una medición de la función renal. Los procedimientos preferidos para medir y/o evaluar la TFG se describen de aquí en adelante.

[0061] Tal como se utiliza en el presente documento, "función renal reducida" es una reducción repentina (dentro de 14 días, preferiblemente dentro de 7 días, más preferiblemente dentro de 72 horas y aún más preferiblemente dentro de 48 horas) en la función renal identificada por un aumento absoluto de creatinina sérica superior a o igual a 0,1 mg/dl ($\geq 8,8 \mu\text{mol/l}$), un aumento de porcentaje de creatinina sérica superior a o igual al 20 % (1,2 veces desde el punto de referencia), o una reducción en el gasto urinario (oliguria documentada inferior a 0,5 ml/kg por hora).

[0062] Tal como se utiliza en el presente documento, "insuficiencia renal aguda" o IRA es una reducción repentina (dentro de 14 días, preferiblemente dentro de 7 días, más preferiblemente dentro de 72 horas y aún más preferiblemente dentro de 48 horas) en la función renal identificada por un aumento absoluto de creatinina sérica superior a o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un aumento de porcentaje de creatinina sérica superior a o igual al 50 % (1,5 veces desde el punto de referencia), o una reducción en el gasto urinario (oliguria documentada inferior a 0,5 ml/kg por hora durante como mínimo 6 horas). El término es un sinónimo de "lesión renal aguda" o "LRA".

[0063] A este respecto, el experto en la técnica entenderá que las señales obtenidas a partir de un inmunoensayo son un resultado directo de complejos formados entre uno o más anticuerpos y la biomolécula diana (es decir, el analito) y polipéptidos que contienen el(los) epítipo(s) necesario(s) con el(los) que se unen los anticuerpos. Aunque dichos ensayos pueden detectar los biomarcadores de longitud completa y el resultado de ensayo puede expresarse como una concentración de un biomarcador de interés, la señal del ensayo es en realidad un resultado de todos de dichos polipéptidos "inmunoreactivos" presentes en la muestra. Se puede determinar la expresión de biomarcadores utilizando otros medios diferentes de inmunoensayos, que incluyen mediciones de proteínas (tales como transferencia de puntos, transferencias western, procedimientos cromatográficos, espectrometría de masas, etc.) y mediciones de ácido nucleico (cuantificación de ARNm). Esta lista no pretende ser limitativa.

[0064] Tal como se usa en el presente documento, el término "proteína 1 similar a la quitinasa-3" se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de la proteína 1 similar a la quitinasa-3 (secuencia humana: Swiss-Prot P36222 (SEQ ID NO: 1)):

```

10      20      30      40      50
MGVKASQTGF VVLVLLQCCS AYKLVCYYTS WSQYREGDGS CFPDALDRFL
60      70      80      90     100
CTHIIYSFAN ISNDHIDTWE WNDVTLYGML NTLKNRNPNL KTLLSVGGWN
110     120     130     140     150
FGSQRFASKIA SNTQSRRTFI KSVPPFLRTH GFDGLDLAWL YPGRRDKQHF
160     170     180     190     200
TTLIKEMKAE FIKEAQPGKK QLLLSAALSA GKVTDIDSSYD IAKISQHLDF
210     220     230     240     250
ISIMTYDFHG AWRGTTGHHS PLFRGQEDAS PDRFSNTDYA VGYMLRLGAP
260     270     280     290     300
ASKLVMGIPT FGRSFTLASS ETGVGAPISG PGIPGRFTKE AGTLAYYEIC
310     320     330     340     350
DFLRGATVHR ILGQQVPYAT KGNQWVGYYDD QESVKSKVQY LKDRQLAGAM
360     370     380
VWALDLDDFQ GSFCGQDLRF PLTNAIKDAL AAT

```

[0065] Se han identificado los siguientes dominios en la proteína 1 similar a quitinasa-3:

Residuos	Longitud	ID de Dominio
1-21	21	Péptido Señal
22-383	2399	proteína 1 similar a la quitinasa-3
2163-2200		Falta en isoforma 2
2163-2200		Falta en isoforma 3
2230-2390		Falta en isoforma 3

[0066] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "relacionar una señal con la presencia o la cantidad" de un analito refleja este conocimiento. Las señales de ensayo se relacionan típicamente con la presencia o la cantidad de un analito mediante el uso de una curva estándar calculada utilizando concentraciones conocidas del analito de

interés. Tal como se utiliza el término en el presente documento, un ensayo "se configura para detectar" un analito si un ensayo puede generar una señal detectable indicativa de la presencia o la cantidad de una concentración fisiológicamente relevante del analito. Debido a que un epítipo de anticuerpo es del orden de 8 aminoácidos, un inmunoensayo configurado para detectar un marcador de interés detectará también polipéptidos relacionados con la secuencia de marcador, siempre y cuando aquellos polipéptidos contengan el(los) epítipo(s) necesario(s) para unirse al anticuerpo o los anticuerpos utilizados en el ensayo.

[0067] El término "marcador relacionado", tal como se utiliza en el presente documento con respecto a un biomarcador, tal como uno de los marcadores de lesión renal descritos en el presente documento, hace referencia a uno o más fragmentos, variantes, etc., de un marcador particular o su compuesto parental biosintético que puede detectarse como un sustituto para el propio marcador o como los biomarcadores independientes. El término también hace referencia a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de biomarcador que forma complejos con especies adicionales, tales como proteínas de unión, receptores, heparina, lípidos, azúcares, etc.

[0068] El término marcador con "avance positivo" como aquel término se utiliza en el presente documento hace referencia a un marcador que está determinado como elevado en sujetos que padecen una enfermedad o una afección en relación con sujetos que no padecen aquella enfermedad o afección. El término marcador con "avance negativo" como aquel término que se utiliza en el presente documento hace referencia a un marcador que está determinado como reducido en sujetos que padecen una enfermedad o una afección en relación con sujetos que no padecen aquella enfermedad o afección.

[0069] El término "sujeto", tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a un organismo humano o no humano. Por consiguiente, los procedimientos y las composiciones descritas en el presente documento son aplicables tanto a las enfermedades humanas como veterinarias. Además, mientras un sujeto es preferiblemente un organismo vivo, la presente invención descrita en el presente documento puede utilizarse en análisis post mortem también. Los sujetos preferidos son seres humanos, y lo más preferiblemente "pacientes" que, tal como se utiliza en el presente documento, hacen referencia a seres humanos vivos que reciben cuidados médicos para una enfermedad o una afección. Esto incluye personas con enfermedad no definida en los que se investigan signos de patología.

[0070] Preferiblemente, un analito se mide en una muestra. Tal muestra se puede obtener de un sujeto o puede obtenerse a partir de materiales biológicos previstos a ser suministrados al sujeto. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de un riñón que se está evaluando para un posible trasplante a un sujeto, y una medición de analito utilizado para evaluar el riñón para daño preexistente. Las muestras preferidas son muestras de fluido corporal. En los procedimientos de la presente invención, la muestra es una muestra de orina.

[0071] El término "muestra de fluido corporal", tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a una muestra de fluido corporal obtenida con el fin del diagnóstico, pronóstico, clasificación o evaluación de un sujeto de interés, tal como un paciente o un donante de trasplante. Dicha muestra puede obtenerse con el fin de determinar el resultado de una afección actual o el efecto de un régimen de tratamiento en una afección. Las muestras preferidas de fluido corporal incluyen sangre, suero, plasma, líquido cerebroespinal, orina, saliva, esputo y efusiones pleurales. Adicionalmente, un experto en la técnica comprendería que determinadas muestras de fluido corporal se analizarían más fácilmente después de un procedimiento de fraccionamiento o purificación, por ejemplo, la separación de la sangre completa en componentes de suero o plasma.

[0072] El término "diagnóstico", tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a los procedimientos con los que el experto en la técnica puede estimar y/o determinar la posibilidad ("una probabilidad") de si un paciente padece o no una determinada enfermedad o afección. En el caso de la presente divulgación, "diagnóstico" incluye utilizar los resultados de un ensayo, más preferiblemente un inmunoensayo, para un marcador de lesión renal de la presente divulgación, opcionalmente conjuntamente con otras características clínicas, para llegar a un diagnóstico (es decir, la aparición o no aparición) de una lesión renal aguda o IRA en el sujeto del que se obtuvo y se puso a prueba la muestra. Que tal diagnóstico esta "determinado" no pretende significar que implica que el diagnóstico es 100 % preciso. Muchos biomarcadores son indicativos de múltiples afecciones. El médico clínico experto no utiliza los resultados de biomarcadores en un vacío de información, pero más bien los resultados de pruebas se utilizan en conjunto con otros indicios clínicos para llegar a un diagnóstico. Por lo tanto, un nivel medido de biomarcador en un lado de un umbral de diagnóstico predeterminado indica una probabilidad más alta de la aparición de enfermedad en el sujeto en relación con un nivel medido en el otro lado del umbral de diagnóstico predeterminado.

[0073] De manera similar, un riesgo de pronóstico señala una posibilidad ("una probabilidad") que se produzca una determinada evolución o resultado. Se hace referencia a un nivel o un cambio de nivel de un indicador de pronóstico que a su vez se asocia con una posibilidad aumentada de morbilidad (por ejemplo, deterioro de función renal, futura IRA o muerte) como "indicativo de una probabilidad aumentada" de un resultado adverso en un paciente.

Ensayos de Marcadores

[0074] En general, los inmunoensayos implican poner en contacto una muestra que contiene o se sospecha que tiene un biomarcador de interés con como mínimo un anticuerpo que se une de manera específica al biomarcador. A continuación, se genera una señal indicativa de la presencia o la cantidad de complejos formados por las uniones de polipéptidos en la muestra con el anticuerpo. A continuación, la señal se relaciona con la presencia o la cantidad del biomarcador en la muestra. El experto en la técnica conoce bien numerosos procedimientos y dispositivos para detectar y analizar biomarcadores. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos 6.143.576; 6.113.855; 6.019.944; 5.985.579; 5.947.124; 5.939.272; 5.922.615; 5.885.527; 5.851.776; 5.824.799; 5.679.526; 5.525.524; y 5.480.792, y The Immuno assay Handbook, David Wild, edición Stockton Press, Nueva York, 1994.

[0075] Los dispositivos y los procedimientos de ensayo conocidos en la técnica pueden utilizar moléculas etiquetadas en diferentes formatos de ensayo tipo sándwich, competitivo o no competitivo para generar una señal que está relacionada con la presencia o la cantidad del biomarcador de interés. Los formatos adecuados de ensayo incluyen también procedimientos cromatográficos, espectrometría de masas y de "transferencia" de proteína. Adicionalmente, pueden emplearse determinados procedimientos y dispositivos, tales como biosensores e inmunoensayos ópticos para determinar la presencia o la cantidad de analitos sin la necesidad de una molécula marcada. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos 5.631.171; y 5.955.377.

[0076] Un experto en la técnica reconoce también que la instrumentación robótica que incluye, pero no se limita a, sistemas Beckman ACCESS®, Abbott AXSYM®, Roche ELECSYS®, Dade Behring STRATUS®, está entre los analizadores de inmunoensayos que son capaces de llevar a cabo los inmunoensayos. Aunque se puede utilizar cualquier inmunoensayo adecuado, por ejemplo, inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIAs), ensayos de unión competitiva y similares.

[0077] Los anticuerpos u otros polipéptidos pueden inmovilizarse sobre una variedad de soportes sólidos para su uso en ensayos. Las fases sólidas que pueden utilizarse para inmovilizar miembros de unión específicos incluyen aquellos desarrollados y/o utilizados como fases sólidas en ensayos de unión de fase sólida. Los ejemplos de fases sólidas adecuadas incluyen filtros de membrana, papeles con base de celulosa, microesferas (incluyendo partículas poliméricas, de látex y paramagnéticas), vidrio, obleas de silicio, micropartículas, nanopartículas, TentaGels, AgroGels, geles PEGA, geles SPOCC y placas con múltiples pocillos. Se podría preparar una tira de ensayo recubriendo con el anticuerpo o una multitud de anticuerpos en una matriz un soporte sólido. A continuación, se podría sumergir esta tira en la muestra de prueba y, a continuación, procesar rápidamente utilizando las etapas de lavado y detección para generar una señal medible, tal como una mancha de color. Los anticuerpos u otros polipéptidos pueden unirse a zonas específicas de dispositivos de ensayo o por conjugación directa con una superficie del dispositivo de ensayo o mediante unión indirecta. En un ejemplo del último caso, los anticuerpos u otros polipéptidos pueden inmovilizarse sobre partículas u otros soportes sólidos y ese soporte sólido puede inmovilizarse sobre la superficie del dispositivo.

[0078] Los ensayos biológicos requieren procedimientos de detección y uno de los procedimientos más comunes para la cuantificación de resultados es conjugar un marcador detectable con una proteína o ácido nucleico que tiene afinidad con uno de los componentes en el sistema biológico que se está estudiando. Los marcadores detectables pueden incluir moléculas que son detectables por sí mismas (por ejemplo, restos fluorescentes, marcadores electroquímicos, agentes quelantes metálicos, etc.), así como también moléculas que pueden detectarse indirectamente por la producción de un producto de reacción detectable (por ejemplo, enzimas, tales como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, etc.) o mediante una molécula de unión específica que puede detectarse en sí misma (por ejemplo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4-dinitrobenceno, fenilarsenato, ADNss, ADNds, etc.).

[0079] La preparación de fases sólidas y conjugados con marcadores detectables a menudo comprende el uso de reticuladores químicos. Los reactivos reticuladores contienen como mínimo dos grupos reactivos y se dividen generalmente en reticuladores homofuncionales (que contienen grupos de reactivos idénticos) y reticuladores heterofuncionales (que contienen grupos de reactivos no idénticos). Los reticuladores homobifuncionales que se acoplan a través de aminas, sulfhidrilos o reaccionan de manera no específica están disponibles en muchas fuentes comerciales. Las maleimidas, haluros de alquilo y arilo, disulfuros de alfa-haloacilos y piridilo son grupos reactivos con tiol. Las maleimidas, haluros de alquilo y arilo y alfa-haloacilos reaccionan con sulfhidrilos para formar enlaces de tiol éter, mientras que los disulfuros de piridilo reaccionan con sulfhidrilos para producir disulfuros mixtos. El producto de disulfuro de piridilo es escindible. Los imidoésteres también son muy útiles para reticulaciones de proteína-proteína. Una variedad de reticuladores heterobifuncionales, cada uno combinando diferentes características para conjugación exitosa, está disponible comercialmente.

[0080] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona kits para el análisis de los marcadores de lesión renal descritos. El kit comprende reactivos para el análisis de como mínimo una muestra de prueba que comprende como mínimo un anticuerpo que es un marcador de lesión renal. El kit puede incluir también dispositivos e instrucciones para realizar una o más correlaciones de diagnóstico y/o pronóstico descritas en el presente documento. Los kits preferidos comprenden una pareja de anticuerpos para llevar a cabo un ensayo tipo sándwich o una especie marcada para realizar un ensayo competitivo para el analito. Preferiblemente, una pareja de anticuerpos comprende un primer anticuerpo conjugado con una fase sólida y un segundo anticuerpo conjugado con un marcador detectable, en donde

cada uno de los primero y segundo anticuerpos se une con un marcador de lesión renal. Lo más preferiblemente cada uno de los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. Las instrucciones para el uso del kit y la realización de las correlaciones pueden estar en forma de marcado, que se refiere a cualquier material escrito o registrado que se adjunta a o, de otro modo, acompaña a un kit en cualquier momento durante su fabricación, transporte, venta o uso. Por ejemplo, el término marcado abarca prospectos y folletos publicitarios, materiales de embalaje, instrucciones, casetes de audio y vídeo, discos informáticos, así como también escritos impresos directamente sobre los kits.

Anticuerpos

[0081] El término "anticuerpo", tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a un péptido o polipéptido derivado de, modelado según o sustancialmente codificado por un gen de inmunoglobulina o genes de inmunoglobulina o fragmentos de los mismos, capaces de unirse de manera específica a un antígeno o un epítipo. Véanse, por ejemplo, *Fundamental Immunology*, 3ª Edición, W.E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993); Wilson (1994); *J. Immunol. Methods* 175: 267-273; Yarmush (1992) *J. Biochem. Biophys. Methods* 25: 85-97. El término anticuerpo incluye porciones que se unen a antígeno, es decir, "sitios de unión a antígeno", (por ejemplo, fragmentos, subsecuencias, regiones determinantes de la complementariedad (CDR)) que retienen la capacidad de unión a antígeno, que incluye (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente de disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., (1989) *Nature* 341:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de la complementariedad aislada (CDR). Los anticuerpos de cadena única se incluyen también por referencia en el término "anticuerpo".

[0082] Los anticuerpos utilizados en los inmunoensayos descritos en el presente documento preferiblemente se unen de manera específica a un marcador de lesión renal de la presente invención. El término "se une de manera específica" no pretende indicar que un anticuerpo se une exclusivamente a su diana deseada, tal como se indica anteriormente, un anticuerpo se une a cualquier polipéptido que muestra el(los) epítipo(s) al(los) que se une el anticuerpo. Más bien, un anticuerpo "se une de manera específica", si su afinidad por su diana preferida es aproximadamente 5 veces mayor cuando se compara con su afinidad por una molécula no diana que no muestra el(los) epítipo(s) apropiado(s). Preferiblemente, la afinidad del anticuerpo será como mínimo aproximadamente 5 veces, preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 25 veces, aún más preferiblemente 50 veces y lo más preferiblemente 100 veces o más, superior para una molécula diana que su afinidad para una molécula no diana. En realizaciones preferidas, los anticuerpos preferidos se unen con afinidades de como mínimo aproximadamente 10^7 M⁻¹, y preferiblemente entre aproximadamente 10^8 M⁻¹ y aproximadamente 10^9 M⁻¹, aproximadamente 10^9 M⁻¹ y aproximadamente 10^{10} M⁻¹, o aproximadamente 10^{10} M⁻¹ y aproximadamente 10^{12} M⁻¹.

[0083] La afinidad se calcula como $K_d = k_{off}/k_{on}$ (k_{off} es la constante de la velocidad de disociación, k_{on} es la constante de la velocidad de asociación y K_d es la constante de equilibrio). La afinidad puede determinarse en equilibrio midiendo la fracción unida (r) del ligando marcado a diferentes concentraciones (c). Los datos están representados mediante la ecuación de Scatchard: $r/c = K(n-r)$: en la que r = moles de ligando unido/moles de receptor en equilibrio; c = concentración de ligando libre en equilibrio; K = constante de asociación de equilibrio; y n = número de sitios de unión a ligando por molécula de receptor. Mediante el análisis gráfico, r/c se muestra en el eje Y frente a r en el eje X, representando, de esta manera, un gráfico de Scatchard. La medición de afinidad de anticuerpo utilizando el análisis de Scatchard se conoce bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, van Erp et al., *J. Immuno assay* 12: 425-43, 1991; Nelson y Griswold, *Comput. Methods Programs Biomed.* 27: 65-8, 1988.

[0084] El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico capaz de unirse de manera específica a un anticuerpo. Normalmente los epítipos consisten en agrupaciones en superficie químicamente activas de moléculas, tales como aminoácidos y cadenas laterales de azúcares y normalmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como también características específicas de carga. Los epítipos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión con los primeros y no con los últimos se pierde en presencia de disolventes desnaturizantes.

[0085] Numerosas publicaciones tratan del uso de tecnología de expresión en fagos para producir y cribar bibliotecas de polipéptidos para unión con un analito seleccionado. Véanse, por ejemplo, Cwirla et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6378-82, 1990; Devlin et al., *Science* 249, 404-6, 1990; Scott y Smith, *Science* 249, 386-88, 1990; y Ladner et al., Patente de Estados Unidos Número 5.571.698. Un concepto básico de procedimientos de expresión en fagos es la creación de una asociación física entre ADN que codifica un polipéptido que se va a cribar y el polipéptido. Esta asociación física se proporciona mediante la partícula de fago, que expresa un polipéptido como una parte de una cápside que rodea el genoma de fago que codifica el polipéptido. La creación de una asociación física entre polipéptidos y su material genético permite el cribado de masas simultáneo de números muy grandes de fagos que contienen diferentes polipéptidos. Los fagos que expresan un polipéptido con afinidad a una diana se unen a una diana y estos fagos se enriquecen utilizando cribado de afinidades con la diana. La identidad de polipéptidos expresados a partir de estos fagos puede determinarse a partir de sus genomas respectivos. Utilizando estos procedimientos se

puede sintetizar en masa un polipéptido identificado como el que tiene una afinidad de unión con una diana deseada utilizando procedimientos convencionales. Véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 6.057.098.

[0086] Los anticuerpos que se generan utilizando estos procedimientos pueden seleccionarse entonces mediante un primer cribado para afinidad y especificidad con el polipéptido de interés purificado y, si se necesita, comparar los resultados de la afinidad y la especificidad de los anticuerpos con los polipéptidos que se desea que se excluyan de la unión. El procedimiento de cribado puede implicar inmovilización de los polipéptidos purificados en pocillos separados de placas de microtitulación. La solución que contiene un potencial anticuerpo o grupos de anticuerpos se coloca a continuación en los pocillos de microtitulación respectivos y se incuba durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a 2 horas. A continuación, los pocillos de microtitulación se lavan y se añade un anticuerpo secundario marcado (por ejemplo, un anticuerpo anti ratón conjugado con fosfatasa alcalina, si los anticuerpos desarrollados son anticuerpos de ratón) a los pocillos y se incuba durante un periodo de aproximadamente 30 minutos y a continuación se lava. Se añade un sustrato a los pocillos y aparecerá una reacción de color, donde el anticuerpo y el(los) polipéptido(s) inmovilizado(s) está(n) presente(s).

[0087] Los anticuerpos identificados de esta manera pueden analizarse a continuación para la afinidad y la especificidad en el diseño de ensayo seleccionado. En el desarrollo de inmunoensayos para una proteína diana, la proteína diana purificada actúa como un patrón con el que se juzga la sensibilidad y la especificidad del inmunoensayo utilizando los anticuerpos que se han seleccionado. Dado que la afinidad de unión de diferentes anticuerpos puede variar; determinadas parejas de anticuerpos (por ejemplo, en ensayo tipo sándwich) pueden interferir unas con las otras estéricamente, etc., la realización de ensayo de un anticuerpo puede ser una medida más importante que la afinidad y la especificidad absolutas de un anticuerpo.

Correlaciones de Ensayo

[0088] El término "correlacionar", tal como se utiliza en el presente documento, con referencia al uso de biomarcadores se refiere a comparar la presencia o la cantidad del(los) biomarcador(es) en un paciente con su presencia o cantidad en personas que se sabe que padecen de o se sabe que están en riesgo de, una determinada afección; o en personas que se conocen que están libres de una determinada afección. A menudo, esto tiene forma de comparar un resultado de ensayo en forma de una concentración de biomarcadores con un umbral predeterminado seleccionado para indicar la aparición o la no aparición de una enfermedad o la probabilidad de algún resultado en el futuro.

[0089] Seleccionar un umbral de diagnóstico implica, entre otras cosas, considerar la probabilidad de una enfermedad, distribución de diagnósticos verdaderos y falsos en diferentes umbrales de prueba, y evaluaciones de las consecuencias de tratamiento (o un fallo de tratamiento) basado en el diagnóstico. Por ejemplo, cuando se considera administrar una terapia específica que es altamente eficaz y tiene un nivel bajo de riesgo, se necesitan menos pruebas debido a que los médicos pueden aceptar una duda diagnóstica sustancial. Por otro lado, en situaciones donde las opciones de tratamiento son menos eficaces y conllevan más riesgo, los médicos a menudo necesitan un nivel más alto de seguridad de diagnóstico. Por consiguiente, el análisis de coste/beneficio está involucrado en la selección de un umbral de diagnóstico.

[0090] Los umbrales adecuados pueden determinarse en una multitud de maneras. Por ejemplo, un umbral de diagnóstico recomendado para el diagnóstico de infarto de miocardio agudo que utiliza troponina cardíaca es el percentil 97,5 de la concentración observada en una población normal. Otro procedimiento puede ser observar muestras en serie del mismo paciente, donde un resultado "punto de referencia" anterior se utiliza para supervisar cambios temporales en un nivel de biomarcador.

[0091] También pueden utilizarse los estudios de población para seleccionar un umbral de decisión. La Característica Operativa de receptor ("ROC") surgió de la teoría de campo de detección de señal desarrollada durante la Segunda Guerra Mundial para el análisis de imágenes de radar, y el análisis ROC se utiliza a menudo para seleccionar un umbral capaz de distinguir mejor una subpoblación «enferma» de una subpoblación «no enferma». En este caso un falso positivo aparece cuando la persona da positivo, pero en realidad no tiene la enfermedad. Por otro lado, un falso negativo aparece cuando las personas dan negativo, suponiendo que estén sanas, cuando en realidad tienen la enfermedad. Para dibujar una curva ROC, se determinan la tasa de verdaderos positivos (TPR) y la tasa de falsos positivos (FPR) ya que el umbral de decisión varía constantemente. Dado que TPR es equivalente a sensibilidad y FPR es igual a 1 - especificidad, el gráfico ROC se llama a veces el gráfico de sensibilidad frente a (1 - especificidad). Una prueba perfecta tendrá un área bajo la curva ROC de 1,0; una prueba aleatoria tendrá un área de 0,5. Se selecciona un umbral para proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad.

[0092] En este contexto, "enferma" pretende hacer referencia a una población que tiene una característica (la presencia de una enfermedad o una afección o la aparición de algún resultado) y «no enferma» pretende hacer referencia a una población que carece de la característica. Mientras que un umbral de decisión único es la aplicación más sencilla de tal procedimiento, pueden utilizarse umbrales de decisión múltiples. Por ejemplo, por debajo de un primer umbral, puede asignarse la ausencia de enfermedad con relativamente alta confianza, y por encima de un segundo umbral

puede asignarse también la presencia de enfermedad con relativamente alta confianza. Entre los dos umbrales puede considerarse indeterminado. Esto pretende ser solamente de naturaleza de ejemplo.

- 5 [0093] Además de comparación de umbrales, otros procedimientos para correlacionar los resultados de ensayos con una clasificación de pacientes (aparición o no aparición de enfermedad, probabilidad de un resultado, *etc.*) incluyen arboles de decisiones, conjuntos de reglas, procedimientos bayesianos y procedimientos de redes neuronales. Estos procedimientos pueden producir valores de probabilidad que representan el nivel al que pertenece el sujeto en una clasificación de una multitud de clasificaciones.
- 10 [0094] Los indicadores de precisión de prueba pueden obtenerse tal como se describe en Fischer et al., Intensive Care Med. 29: 1043-51, 2003, y utilizarse para determinar la eficacia de un biomarcador determinado. Estos indicadores incluyen sensibilidad y especificidad, valores de predicción, índices de probabilidad, razón de probabilidades para diagnóstico y áreas de curva ROC. El área bajo la curva («AUC») de un gráfico ROC es igual a la probabilidad que un clasificador ordenará un caso positivo elegido aleatoriamente más alto que un caso negativo elegido aleatoriamente.
- 15 El área bajo la curva ROC puede considerarse equivalente a la prueba U de Mann-Whitney, que examina la mediana de la diferencia entre puntuaciones obtenidas en dos grupos considerados si los grupos son de datos continuos, o a las clasificaciones de prueba de Wilcoxon.
- 20 [0095] Tal como se ha indicado anteriormente, las pruebas adecuadas pueden mostrar uno o más de los siguientes resultados de estos indicadores diferentes: una especificidad mayor de 0,5, preferiblemente como mínimo 0,6, más preferiblemente como mínimo 0,7, aún más preferiblemente como mínimo 0,8, incluso más preferiblemente como mínimo 0,9 y lo más preferiblemente como mínimo 0,95, con una sensibilidad correspondiente superior a 0,2, preferiblemente superior a 0,3, más preferiblemente superior a 0,4, aún más preferiblemente como mínimo 0,5, incluso más preferiblemente 0,6, aun más preferiblemente superior a 0,7, todavía más preferiblemente superior a 0,8, más preferiblemente superior a 0,9, y lo más preferiblemente superior a 0,95; una sensibilidad superior a 0,5, preferiblemente como mínimo 0,6, más preferiblemente como mínimo 0,7, aún más preferiblemente como mínimo 0,8, incluso más preferiblemente como mínimo 0,9 y lo más preferiblemente como mínimo 0,95, con una especificidad correspondiente superior a 0,2, preferiblemente superior a 0,3, más preferiblemente superior a 0,4, aún más preferiblemente como mínimo 0,5, incluso más preferiblemente 0,6, más preferiblemente superior a 0,7, aún más preferiblemente superior a 0,8, más preferiblemente superior a 0,9, y lo más preferiblemente superior a 0,95; como mínimo 75 % de sensibilidad, en combinación con como mínimo 75 % de especificidad; un área de curva ROC superior a 0,5, preferiblemente como mínimo 0,6, más preferiblemente 0,7, aún más preferiblemente como mínimo 0,8, incluso más preferiblemente como mínimo 0,9, y lo más preferiblemente como mínimo 0,95; una razón de probabilidades diferente de 1, preferiblemente como mínimo aproximadamente 2 o superior o aproximadamente 0,5 o inferior, más preferiblemente como mínimo aproximadamente 3 o superior o aproximadamente 0,33 o inferior, aún más preferiblemente como mínimo aproximadamente 4 o superior o aproximadamente 0,25 o inferior, incluso más preferiblemente como mínimo aproximadamente 5 o superior o aproximadamente 0,2 o inferior, y lo más preferiblemente como mínimo aproximadamente 10 o superior o aproximadamente 0,1 o inferior; una proporción de probabilidad positiva (calculada como sensibilidad/(1-especificidad)) superior a 1, como mínimo 2, más preferiblemente como mínimo 3, aún más preferiblemente como mínimo 5, y lo más preferiblemente como mínimo 10; y o una proporción de probabilidad negativa (calculada como (1-sensibilidad)/especificidad) inferior a 1, inferior a o igual a 0,5, más preferiblemente inferior a o igual a 0,3, y lo más preferiblemente inferior a o igual a 0,1.
- 45 [0096] Los indicios clínicos adicionales pueden combinarse con el(los) resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal de la presente invención. Estos incluyen otros biomarcadores relacionados con el estado renal. Los ejemplos incluyen los siguientes, que enumeran el nombre de biomarcador común, seguido del número de entrada de Swiss-Prot para aquel biomarcador o su compuesto parental: Actina (P68133); Proteína de unión a adenosina desaminasa (DPP4, P27487); Alfa-I-glicoproteína ácida 1 (P02763); Alfa-1-microglobulina (P02760); Albúmina (P02768); Angiotensinogenasa (Renina, P00797); Anexina A2 (P07355); Beta-glucuronidasa (P08236); B-2-microglobulina (P61769); Beta-galactosidasa (P16278); BMP-7 (P18075); Péptido natriurético cerebral (proBNP, BNP-32, NTproBNP, P16860); Beta proteína de unión a calcio (S100-beta, P04271); Anhidrasa carbónica 9 (Q16790); Caseína Quinasa 2 (P68400); proteína 1 similar a quitinasa 3 (P07858); proteína 1 similar a quitinasa 2 (P00450); Clusterina (P10909); Complemento C3 (P01024); Proteína rica en cisteína (CYR61, O00622); Citocromo C (P99999); Factor de crecimiento epidérmico (EGF, P01133); Endotelina-1 (P05305); Fetuina-A exosomal (P02765); Proteína de unión a ácidos grasos, corazón (FABP3, P05413); Proteína de unión a ácidos grasos, hígado (P07148); Ferritina (cadena ligera, P02792; cadena pesada P02794); Fructosa-1,6-bisfosfatasa (P09467); GRO-alfa (CXCL1, (P09341); Hormona de Crecimiento (P01241); Factor de crecimiento de hepatocitos (P14210); Factor I de crecimiento similar a insulina (P05019); Inmunoglobulina G; Cadenas Ligeras de Inmunoglobulina (Kappa y Lambda); Interferón gamma (P01308); Lisozima (P61626); Interleucina-I alfa (P01583); Interleucina-2 (P60568); Interleucina-4 (P05112); Interleucina-9 (P15248); Interleucina-12p40 (P29460); Interleucina-13 (P35225); Interleucina-16 (Q14005); molécula de adhesión celular L1 (P32004); Lactato deshidrogenasa (P00338); Leucina Aminopeptidasa (P28838); Subunidad alfa de Meprina A (Q16819); Subunidad beta de Meprina A (Q16820); Midkina (P21741); MIP2-alfa (CXCL2, P19875); MMP-2 (P08253); MMP-9 (P14780); Netrina-1 (P095631); Endopeptidasa neutral (P08473); Osteopontina (O14788); Antígeno papilar renal 1 (RPA1); Antígeno papilar renal 2 (RPA2); Proteína de unión a retinol (P09455); Ribonucleasa; Proteína A6 de unión

a calcio S100 (P06703); Componente P de Amiloide Sérico (P02743); Isoforma de intercambiador de sodio/hidrógeno (NHE3, P48764); Espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (P21673); TGF-Beta I (P01137); Transferrina (P02787); Factor trefoil 3 (TFF3, Q07654); Proteína de tipo Toll 4 (000206); Proteína total; Antígeno de nefritis tubulointersticial (Q9UJW2); Uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall, P07911).

[0097] Con fines de estratificación de riesgo, Adiponectina (Q15848); Fosfatasa alcalina (P05186); Aminopeptidasa N (P15144); CalbindinD28k (P05937); Cistatina C (P01034); subunidad 8 of FIFO ATPasa (P03928); Gamma-glutamyl transferasa (P19440); GSTa (alfa-glutathion-S-transferasa, P08263); GSTpi (Glutathion-S-transferasa P; GST clase-pi; P09211); IGFBP-1 (P08833); IGFBP-2 (P18065); IGFBP-6 (P24592); Proteína integral de membrana 1 (Itml, P46977); Interleucina-6 (P05231); Interleucina-8 (P10145); Interleucina-18 (Q14116); IP-10 (proteína inducida por interferón-gamma de 10 kDa, P02778); IRPR (IFRD1, O00458); Isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD, P26440); I-TAC/CXCL11 (014625); Queratina 19 (P08727); Kim-1 (receptor celular 1 de virus de la hepatitis A, O43656); L-arginina:glicina amidinotransferasa (P50440); Leptina (P41159); Lipocalina2 (NGAL, P80188); MCP-1 (P13500); MIG (Monoquina inducida por gamma-interferón Q07325); MIP-1a (P10147); MIP-3a (P78556); MIP-1beta (P13236); MIP-1d (Q16663); NAG (N-acetil-beta-D-glucosaminidasa, P54802); Transportador de iones orgánicos (OCT2, 015244); Osteoprotegerina (014788); proteína P8 (O60356); Inhibidor de activador del plasminógeno 1 (PAI-1, P05121); ProANP(I-98) (P01160); Proteína fosfatasa 1-beta (PPI-beta, P62140); Rab GDI-beta (P50395); Calicreína renal (P06870); cadena (alfa) de la proteína integral de membrana RTI.B-1 (Q5Y7A8); miembro 1A de superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral de la proteína 1 similar a quitinasa 3 (sTNFR-I, P19438); miembro 1B de superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral de la proteína 1 similar a quitinasa 3 (sTNFR-II, P20333); Inhibidor tisular de metaloproteínasa 3 (TIMP-3, P35625); uPAR (Q03405) pueden combinarse con el(los) resultado(s) de ensayo de marcador de lesión renal de la presente invención.

[0098] Otros indicios clínicos adicionales que pueden combinarse con el(los) resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal de la presente invención incluyen información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), historial médico (por ejemplo, historia familiar, tipo de cirugía, enfermedad preexistente, tal como aneurisma, insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad de arteria coronaria, proteinuria, insuficiencia renal o sepsis, tipo de exposición a toxinas, tales como NSAID, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina), variables clínicas (por ejemplo, presión arterial, temperatura, velocidad de respiración), puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, TIMI Risk Score para UA/NSTEMI, puntuación de riesgo de Framingham), una medición de proteína total en orina, una tasa de filtración glomerular, una tasa aproximada de filtración glomerular, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, un antígeno papilar renal 1 (RPA1), un antígeno papilar renal 2 (RPA2); una concentración de creatinina en orina, una excreción fraccional de sodio, una concentración de sodio en orina, un índice de creatinina en suero o plasma, una gravedad específica en orina, una osmolalidad en orina, una proporción de nitrógeno ureico en orina y nitrógeno ureico en plasma, una proporción de BUN en plasma y creatinina, y/o un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina/(creatinina en orina/creatinina en plasma). Otras mediciones de función renal que pueden combinarse con el(los) resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal se describen de aquí en adelante y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Edición, McGraw Hill, New York, páginas 1741-1830, y Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Edición, McGraw Hill, New York, páginas 785-815.

[0099] La combinación de resultados de ensayo/indicios clínicos de este modo puede comprender el uso de regresión logística multivariante, modelo loglineal, análisis de redes neuronales, análisis n-de-m, análisis de árbol de decisión, etc. Esta lista no pretende ser limitativa.

Diagnóstico de Insuficiencia Renal Aguda

[0100] Tal como se indicó anteriormente, los términos "lesión renal (o de riñón) aguda" e "insuficiencia renal (o de riñón) aguda", tal como se utilizan en el presente documento, se definen en parte en términos de cambios en creatinina en suero a partir de un valor de punto de referencia. La mayoría de definiciones de IRA tienen elementos comunes que incluyen el uso de creatinina en suero y, a menudo, el gasto urinario. Los pacientes pueden presentar disfunción renal sin una medida de punto de referencia disponible de función renal para su uso en esta comparación. En tal caso, se puede calcular un valor de creatinina en suero de punto de referencia asumiendo que el paciente tenía inicialmente una TFG normal. Una tasa de filtración glomerular es el volumen de fluido filtrado a través de los capilares glomerulares renales (de riñón) en la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. La tasa de filtración glomerular (TFG) puede calcularse midiendo cualquier sustancia química que tiene un nivel estable en la sangre y se filtra libremente pero ni se vuelve a absorberse ni se secreta por los riñones. La TFG se expresa típicamente en unidades de ml/min:

$$TFG = \frac{\text{Concentración en orina} \times \text{Flujo de orina}}{\text{Concentración en plasma}}$$

[0101] Normalizando la TFG con el área de superficie corporal, se puede asumir una TFG de aproximadamente 75-100 ml/min por 1,73 m². Por lo tanto, la tasa medida es la cantidad de sustancia en la orina que se origina a partir de un volumen calculable de sangre.

[0102] Existen varias técnicas diferentes utilizadas para calcular o evaluar la tasa de filtración glomerular (TFG o TFG_e). Sin embargo, en la práctica clínica se utiliza la depuración de creatinina para medir la TFG. La creatinina se produce de manera natural en el cuerpo (creatinina es un metabolito de creatina, que se encuentra en el músculo) Se filtra libremente por el glomérulo, pero también se secreta activamente por los túbulos renales en cantidades muy pequeñas de tal modo que la depuración de creatinina sobreestima la TFG real en 10-20 %. Este margen de error es aceptable considerando la facilidad con la que se mide la depuración de creatinina.

[0103] Se puede calcular la depuración de creatinina (D_{Cr}), si se conocen los valores de concentración de creatinina en orina (O_{Cr}), velocidad de flujo de orina (V), y concentración de creatinina en plasma (P_{Cr}). Dado que el producto de concentración en orina y la velocidad de flujo en orina proporciona la tasa de excreción de creatinina, también, se dice que la depuración de creatinina es su tasa de excreción (O_{Cr} x V) dividida por su concentración en plasma. Comúnmente esto se representa matemáticamente como:

$$D_{Cr} = \frac{O_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

[0104] Habitualmente se realiza una recogida de orina de 24 horas, de la vejiga vacía una mañana hasta los contenidos de la vejiga la siguiente mañana con una prueba de sangre comparativa recogida a continuación:

$$D_{Cr} = \frac{O_{Cr} \times \text{volumen de 24 horas}}{P_{Cr} \times 24 \times 60 \text{ min}}$$

[0105] Para permitir la comparación de resultados entre personas de diferentes tamaños, la D_{Cr} a menudo se corrige para el área de superficie corporal (ASC) y se expresa en comparación con el hombre de tamaño medio como ml/min/1,73 m². Mientras que la mayoría de los adultos tienen un ASC que se aproxima a 1,7 (1,6-1,9), los pacientes extremadamente obesos o delgados deberían tener su D_{Cr} en relación con su ASC real:

$$D_{Cr \text{ --corregida}} = \frac{D_{Cr} \times 1,73}{ASC}$$

[0106] La precisión de una medición de depuración de creatinina (incluso cuando la recogida está completa) está limitada porque a medida que la tasa de filtración glomerular (TFG) cae, la secreción de creatinina aumenta, y, por lo tanto, el aumento en la creatinina en suero es menor. Por consiguiente, la excreción de creatinina es mucho mayor que la carga filtrada, que da lugar a una sobreestimación potencialmente grande de la TFG (tanto como una diferencia de dos veces). Sin embargo, para los fines clínicos es importante determinar si la función renal es estable o empeora o mejora. A menudo esto se determina supervisando la creatinina sérica sola. Como la depuración de creatinina, la creatinina en suero no será un reflejo preciso de TFG en la condición de estado no constante de TFG. No obstante, el grado hasta cual cambia la creatinina en suero desde el punto de referencia reflejará el cambio en la TFG. La creatinina en suero se mide rápidamente y fácilmente y es específica para función renal.

[0107] Con fines de determinar el gasto urinario en un Gastor urinario en base a ml/kg/h, es adecuada la recogida y la medición de orina cada hora. En el caso cuando, por ejemplo, solamente estaba disponible una producción acumulativa de 24 horas y no se proporcionaron pesos de pacientes, se han descrito modificaciones menores de criterios de gasto urinario de RIFLE. Por ejemplo, Bagshaw et al., Nephrol. Dial. Transplant. 23: 1203-1210, 2008, asume un peso medio de paciente de 70 kg, y se asigna una clasificación de RIFLE a los pacientes basándose en lo siguiente: <35 ml/h (Riesgo), <21 ml/h (Lesión) o <4 ml/h (Insuficiencia).

Selección de Régimen de Tratamiento

[0108] Una vez se obtiene un diagnóstico, el médico puede seleccionar fácilmente un régimen de tratamiento que es compatible con el diagnóstico, tal como iniciar terapia de reemplazo renal, retirar la administración de compuestos que se conocen que son dañinos para el riñón, trasplante de riñón, retrasar o evitar procedimientos que se conocen que

son dañinos para el riñón, modificar administración terapéutica, iniciar terapia dirigida con un objetivo, etc. El experto en la materia conoce los tratamientos apropiados para numerosas enfermedades tratadas en relación con los procedimientos de diagnóstico descritos en el presente documento. Véanse, por ejemplo, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17ª Edición Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 1999. Adicionalmente, dado que los procedimientos y las composiciones descritos en el presente documento proporcionan información de pronóstico, los marcadores de la presente divulgación pueden utilizarse para monitorizar un proceso de tratamiento. Por ejemplo, el estado de pronóstico mejorado o empeorado puede indicar que un tratamiento particular es o no es eficaz.

[0109] Un experto en la técnica entiende fácilmente que la presente invención se adapta bien para cumplir los objetivos y obtener los resultados y las ventajas mencionadas, así como aquellas inherentes en los mismos. Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de las realizaciones preferidas, son ejemplares y no pretenden ser limitativas en el alcance de la presente invención, tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1: Recogida de muestras de nefropatía inducida por contraste

[0110] El objetivo de este estudio de recogida de muestras es recoger muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de recibir medios de contraste intravascular. Se inscribieron aproximadamente 250 adultos sometidos a procedimientos radiográficos/angiográficos que implican administración intravascular de medios de contraste yodados. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debe cumplir todos de los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de Inclusión

hombres y mujeres de 18 años de edad o mayores;

sometidos a procedimientos radiográficos/angiográficos (tales como un TAC o intervención coronaria) que implican la administración intravascular de medios de contraste;

espera estar hospitalizado durante como mínimo 48 horas después de la administración de contraste.

capaz y dispuesto a proporcionar consentimiento escrito informado para la participación en el estudio y a cumplir con todos los procedimientos de estudio.

Criterios de Exclusión

receptores de trasplante renal;

deterioro agudo de función renal antes del procedimiento de contraste;

ya recibe diálisis (tanto aguda como crónica) o tiene necesidad inminente de diálisis al inscribirse;

se espera que se someta a un procedimiento de cirugía mayor (tal como el que implica bypass cardiopulmonar) o un procedimiento de obtención de imágenes adicional con medios de contraste con riesgo significativo para un daño renal adicional dentro de 48 horas después de administración de contraste;

participación en un estudio clínico intervencionista con una terapia experimental en los 30 días anteriores;

infección conocida con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de hepatitis.

[0111] Inmediatamente antes de la primera administración de contraste (y después de cualquier preprocedimiento de hidratación) se recogen una muestra de sangre anticoagulada con EDTA (10 ml) y una muestra de orina (10 ml) de cada paciente. A continuación, se recogen las muestras de sangre y orina a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2), 48 (± 2) y 72 (± 2) horas después de la última administración de medio de contraste durante el procedimiento de índice de contraste. La sangre se recoge por la venipunción directa o utilizando otro acceso venoso disponible, tal como una vaina femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o hep-lock. Estas muestras de sangre de estudio se procesan hasta plasma en la clínica, se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc.

[0112] La creatinina en suero se evalúa en el sitio inmediatamente antes de la primera administración de contraste (después de cualquier preprocedimiento de hidratación) y a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2) y 48 (± 2), y 72 (± 2) horas después de la última administración de contraste (idealmente al mismo tiempo que se obtienen las muestras de estudio). Adicionalmente, cada estatus de paciente se evalúa hasta el día 30 con respecto a mediciones adicionales de creatinina en suero y orina, una necesidad de diálisis, estado de hospitalización y resultados clínicos adversos (incluyendo mortalidad).

[0113] Antes de la administración de contraste, se asigna a cada paciente un riesgo basado en la siguiente evaluación: presión arterial sistólica <80 mm Hg = 5 puntos; bomba de globo intraaórtico = 5 puntos; insuficiencia cardíaca congestiva (Clase III-IV o historia de edema pulmonar) = 5 puntos; edad >75 años = 4 puntos; nivel de hematocrito <39 % para hombres, <35 % para mujeres = 3 puntos; diabetes = 3 puntos; volumen de medio de contraste = 1 punto por cada 100 ml; nivel de creatinina en suero >1,5 g/dL = 4 puntos O TFG aproximada 40-60 ml/min/1,73 m² = 2 puntos, 20-40 ml/min/1,73 m² = 4 puntos, < 20 ml/min/1,73 m² = 6 puntos. Los riesgos asignados son los siguientes: riesgo de NIC y diálisis; 5 o menos puntos totales = riesgo de NIC - 7,5 %, riesgo de diálisis - 0,04 %; 6-10 puntos totales = riesgo de NIC - 14 %, riesgo de diálisis - 0,12 %; 11-16 puntos totales = riesgo de NIC - 26,1 %, riesgo de diálisis - 1,09 %; >16 puntos totales = riesgo de NIC - 57,3 %, riesgo de diálisis - 12,8 %.

Ejemplo 2: Recogida de muestra de cirugía cardíaca

[0114] El objetivo de este estudio de recogida de muestra es recoger muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de someterse a cirugía cardiovascular, un procedimiento que se considera potencialmente dañino para la función renal. Se inscribieron aproximadamente 900 adultos que se someten a tal cirugía. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debe cumplir todos de los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de Inclusión

hombres y mujeres de 18 años de edad o mayores;

se someten a cirugía cardiovascular;

puntuación de riesgo del Índice Predictivo de Riesgo Toronto/Ottawa para Reemplazo Renal de como mínimo 2 (Wijeysundera et al., JAMA 297: 1801-9, 2007); y

capaz y dispuesto a proporcionar consentimiento escrito informado para la participación en el estudio y a cumplir con todos los procedimientos de estudio.

Criterios de Inclusión

embarazo conocido;

trasplante renal previo;

deterioro agudo de función renal antes de la inscripción (por ejemplo, cualquier categoría de criterios de RIFLE);

ya recibe diálisis (tanto aguda como crónica) o tiene necesidad inminente de diálisis al inscribirse;

actualmente inscrito en otro estudio clínico o se espera que se inscriba en otro estudio clínico en el periodo de 7 días después de la cirugía cardíaca que implica infusión de fármacos o una intervención terapéutica para LRA;

infección conocida con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de hepatitis.

[0115] En las 3 horas antes de la primera incisión (y después de cualquier preprocedimiento de hidratación) se recogen una muestra de sangre anticoagulada con EDTA (10 ml), sangre completa (3 ml) y una muestra de orina (10 ml) de cada paciente. A continuación, se recogen las muestras de sangre y orina a las 3 (±0,5), 6 (±0,5), 12 (±2), 24 (±2) y 48 (±2) horas después del procedimiento y a continuación cada día desde el día 3 hasta el día 7, si el sujeto permanece en el hospital. La sangre se recoge por la venipunción directa o utilizando otro acceso venoso disponible, tal como una vaina femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o vía de hep-lock. Estas muestras de sangre de estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc.

Ejemplo 3: Recogida de muestra de sujeto sumamente enfermo

[0116] El objetivo de este estudio es recoger muestras de pacientes sumamente enfermos. Se inscribirán aproximadamente 2200 adultos que se espera que estén en la UCI durante al menos 48 horas. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debe cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres de 18 años de edad o mayores;

[0117] Población de estudio 1: aproximadamente 300 pacientes que tienen al menos uno de:
shock (PAS <90 mmHg y/o necesidad de soporte vasopresor para mantener PAM > 60 mmHg y/o caída documentada de PAS de al menos 40 mmHg); y
sepsis;

[0118] Población de estudio 2: aproximadamente 300 pacientes que tienen al menos uno de:
antibióticos intravenosos solicitados en la entrada computarizada de órdenes médicas (CPOE) dentro de las 24 horas posteriores a la inscripción;
exposición a medios de contraste dentro de las 24 horas posteriores a la inscripción;
aumento de la presión intraabdominal con insuficiencia cardíaca aguda descompensada; y trauma severo como la razón principal para la admisión en la UCI y es probable que sea hospitalizado en la UCI durante 48 horas después de la inscripción;

[0119] Población de estudio 3: aproximadamente 300 pacientes que se espera que estén hospitalizados en un entorno de cuidados intensivos (UCI o DE) con un factor de riesgo conocido de lesión renal aguda (por ejemplo, sepsis, hipotensión/shock (Shock = PA sistólica < 90 mmHg y/o la necesidad de soporte vasopresor para mantener PAM > 60 mmHg y/o una caída documentada de PAS > 40 mmHg), traumatismo mayor, hemorragia o cirugía mayor); y/o se espera que estén hospitalizados en la UCI durante al menos 24 horas después de la inscripción.

[0120] Población de estudio 4: aproximadamente 1000 pacientes que tienen 21 años de edad o más, dentro de las 24 horas posteriores a su ingreso en la UCI, que se espera que tengan un catéter urinario permanente durante al menos 48 horas después de la inscripción, y tienen al menos uno de las siguientes condiciones agudas dentro de las 24 horas previas a la inscripción:

(i) puntuación SOFA respiratorio de ≥ 2 (PaO₂/FiO₂ <300), (ii) puntuación SOFA cardiovascular de ≥ 1 (MAP < 70 mm Hg y/o algún vasopresor requerido).

[0121] Población de estudio 5: aproximadamente 300 pacientes que tienen 21 años de edad o más, que reciben atención en la UCI, tienen un catéter urinario permanente como atención estándar en el momento de la inscripción, tienen lesión renal aguda (KDIGO etapa 2 o etapa 3) en el momento de la primera recogida de la muestra, y tienen su primera muestra recolectada dentro de las 36 horas posteriores al cumplimiento de los criterios de la etapa 2 de KDIGO.

[0122] Criterio de exclusión

embarazo conocido;

reos o individuos reclusos;

trasplante renal previo;

estado de solo medidas de comodidad para la población de estudio 5;

empeoramiento agudo conocido de la función renal antes de la inscripción (por ejemplo, cualquier categoría de criterios RIFLE) para las poblaciones de estudio 1, 2, 3 y 4;

diálisis recibida (ya sea aguda o crónica) dentro de los 5 días anteriores a la inscripción o en necesidad inminente de diálisis en el momento de la inscripción;

infección conocida por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis;

cumple cualquiera de los siguientes en las poblaciones de estudio 4 y 5;

(i) sangrado activo con una necesidad anticipada de > 4 unidades de PRBC en un día;

(ii) hemoglobina < 7 g/dl;

(iii) cualquier otra condición que, en opinión del médico, contraindique la extracción de muestras de sangre en serie para fines de estudios clínicos

solo cumple con el criterio de inclusión de PAS < 90 mmHg establecido anteriormente, y no tiene impacto en la opinión del médico tratante o del investigador principal.

[0123] Después de obtener el consentimiento informado, se recogen una muestra de sangre anticoagulada con EDTA (10 ml) y una muestra de orina (25-30 ml) de cada paciente. A continuación, se recogen muestras de sangre y orina 4 ($\pm 0,5$) y 8 (± 1) horas después de la administración del contraste (si corresponde); a las 12 (± 1), 24 (± 2) y 48 (± 2)

horas después de la inscripción, y posteriormente diariamente hasta del día 7 al día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. La sangre se extrae mediante venopunción directa o mediante otro acceso venoso disponible, tal como una vena femoral existente, una vía venosa central, una vía intravenosa periférica o un "hep-lock". Estas muestras de sangre del estudio se procesan a plasma en la clínica, se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc.

Ejemplo 4. Formato de inmunoensayo

[0124] Los analitos se miden usando técnicas estándar de inmunoensayo enzimático tipo sándwich. Un primer anticuerpo que se une al analito se inmoviliza en los pocillos de una microplaca de poliestireno de 96 pocillos. Los patrones de analito y las muestras de prueba se pipeteen en los pocillos apropiados y cualquier analito presente se une al anticuerpo inmovilizado. Después de lavar cualquier sustancia no unida, se añade a los pocillos un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano picante que se une al analito, formando así complejos sándwich con el analito (si está presente) y el primer anticuerpo. Después de un lavado para eliminar cualquier reactivo de enzima-anticuerpo no unido, se añade a los pocillos una solución de sustrato que comprende tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno. El color se revela en proporción a la cantidad de analito presente en la muestra. Se detiene el revelado del color y se mide la intensidad del color a 540 nm o 570 nm. Se asigna una concentración de analito a la muestra de prueba en comparación con una curva patrón determinada a partir de los patrones de analito. Las unidades para la proteína 1 similar a quitinasa 3 descritas en el presente documento están en ng/ml.

Ejemplo 5. Uso de la proteína 1 similar a la quitinasa-3 para evaluar el estado renal en pacientes ingresados en la UCI: Recuperación hasta RIFLE 0 desde RIFLE I y F

[0125] Los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) que tenían un estado renal clasificado como lesión (I) y/o insuficiencia (F) según lo determinado por los criterios RIFLE dentro de los 7 días de la inscripción se consideran en el análisis de recuperación. Se recogen muestras de orina (aproximadamente 50 ml) de cada paciente en el momento de la inscripción, y cada 12 horas hasta el día 3, y a continuación cada 24 horas hasta el día 7 mientras el sujeto está hospitalizado. La proteína 1 similar a la quitinasa-3 se mide en las primeras muestras recogidas mientras los pacientes estaban en RIFLE I o F mediante procedimientos de inmunoensayo estándar que utilizan reactivos de ensayo disponibles en el mercado.

[0126] El estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE basados en la creatinina sérica, el gasto urinario o tanto la creatinina sérica como el gasto urinario durante un período que comienza a las 12, 24, 48 o 72 horas después de la recogida de la muestra o en cualquier momento dentro de los 7 días posteriores a la recogida de la muestra. Se definen dos cohortes para representar una población "recuperada" y una "no recuperada". "Recuperada" indica aquellos pacientes cuyo estadio RIFLE máximo durante un período de 24, 48 o 72 horas es de ausencia de lesión (RIFLE 0). "No recuperada" indica aquellos pacientes cuyo estadio máximo de RIFLE durante un período de 24, 48 o 72 horas es de riesgo de lesión (R), lesión (I) o insuficiencia (F). Si un paciente muere o recibe terapia de reemplazo renal (RRT) dentro de los 9 días posteriores a la inscripción, el paciente se considera "no recuperado".

[0127] La capacidad para distinguir las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" se determina usando análisis de características operativas del receptor (ROC).

[0128] Tabla 1: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 12 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0129]

Duración de Período de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada
Mediana	8,43	28,5	6,46	27,7	6,46	27,7

Promedio	8,02	58,9	7,54	58,6	7,54	58,6
Desv. Est.	6,33	76,8	6,96	76,6	6,96	76,6
p (prueba t)		0,11		0,14		0,14
Min	0,848	0,0130	0,848	0,0130	0,848	0,0130
Max	15,0	438	15,0	438	15,0	438
n (Paciente)	6	128	5	129	5	129

sCr solamente

[0130]

5

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperado	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada
Mediana	8,66	30,7	8,66	30,7	8,66	30,7
Promedio	17,7	61,9	17,7	61,9	17,7	61,9
Desv. Est.	25,1	78,8	25,1	78,8	25,1	78,8
p (prueba t)		0,028		0,028		0,028
Min	0,763	0,0130	0,763	0,0130	0,763	0,0130
Max	95,8	438	95,8	438	95,8	438
n (Paciente)	16	118	16	118	16	118

UO solamente

[0131]

10

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada
Mediana	14,5	34,1	14,1	35,3	13,5	35,3
Promedio	38,2	71,2	37,5	70,4	34,9	71,3
Desv. Est.	52,7	87,5	53,3	86,2	50,3	86,2
p (prueba t)		0,012		0,012		0,0059
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438
n (Paciente)	59	75	56	78	54	80

Duración del	24			48			72		
periodo de recuperación (h)									
	sCr o UO	sCr sola	UO solo	sCr o UO	sCr sola	UO solo	sCr o UO	sCr sola	UO solo
AUC	0,74	0,67	0,63	0,75	0,67	0,65	0,75	0,67	0,66
SE	0,087	0,065	0,048	0,090	0,065	0,047	0,090	0,065	0,047
Valor p	0,0065	0,0089	0,0047	0,0048	0,0089	0,0021	0,0048	0,0089	5,6E-4
nCohorte recuperada	6	16	59	5	16	56	5	16	54
nCohorte no recuperada	128	118	75	129	118	78	129	118	80
Corte cuartil 2	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26
Sensibilidad	75 %	75 %	81 %	75 %	75 %	82 %	75 %	75 %	82 %
Especificidad	33 %	31 %	34 %	40 %	31 %	36 %	40 %	31 %	37 %
Corte cuartil 3	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6
Sensibilidad	52 %	54 %	60 %	52 %	54 %	60 %	52 %	54 %	61 %
Especificidad	100 %	81 %	63 %	100 %	81 %	64 %	100 %	81 %	67 %
Corte cuartil 4	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7
Sensibilidad	27 %	28 %	32 %	26 %	28 %	32 %	26 %	28 %	32 %
Especificidad	100 %	94 %	83 %	100 %	94 %	84 %	100 %	94 %	85 %
OR cuartil 2	1,50	1,39	2,23	2,02	1,39	2,54	2,02	1,39	2,77
Valor p	0,65	0,57	0,047	0,45	0,57	0,022	0,45	0,57	0,012
Límite inferior de 95 % de IC	0,262	0,447	1,01	0,323	0,447	1,15	0,323	0,447	1,25
Límite superior de 95 % de IC	8,58	4,35	4,94	12,6	4,35	5,63	12,6	4,35	6,16
OR cuartil 3	14,3	5,14	2,52	11,9	5,14	2,73	11,9	5,14	3,16
Valor p	0,072	0,014	0,0097	0,096	0,014	0,0056	0,096	0,014	0,0018
Límite inferior de 95 % de IC	0,787	1,39	1,25	0,644	1,39	1,34	0,644	1,39	1,53
Límite superior de 95 % de IC	259	19,0	5,09	219	19,0	5,55	219	19,0	6,51
OR cuartil 4	4,75	5,82	2,31	3,97	5,82	2,46	3,97	5,82	2,77
Valor p	0,29	0,094	0,050	0,35	0,094	0,039	0,35	0,094	0,024
Límite inferior de 95 % de IC	0,260	0,739	1,00	0,214	0,739	1,05	0,214	0,739	1,14
Límite superior de 95 % de IC	86,5	45,9	5,32	73,8	45,9	5,80	73,8	45,9	6,71

[0132] Tabla 2: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 24 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0133]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24	48	72
---	----	----	----

	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada
Mediana	10,4	31,9	13,4	29,5	10,1	29,5
Promedio	15,1	62,7	16,0	61,8	16,1	61,4
Desv. Est.	19,3	79,0	20,4	78,7	21,2	78,4
p (prueba t)		0,015		0,027		0,034
Min	0,763	0,0130	0,763	0,0130	0,763	0,0130
Max	64,6	438	64,6	438	64,6	438
n (Paciente)	17	117	15	119	14	120

sCr solamente

[0134]

5

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada	Cohorte Recuperada	Cohorte No Recuperada
Mediana	11,9	32,6	11,9	32,6	10,4	32,3
Promedio	19,6	64,8	19,6	64,8	19,7	64,3
Desv. Est.	24,9	80,7	24,9	80,7	25,4	80,4
p (prueba t)		0,0076		0,0076		0,0097
Min	0,763	0,0130	0,763	0,0130	0,763	0,0130
Max	95,8	438	95,8	438	95,8	438
n (Paciente)	24	110	24	110	23	111

UO solamente

[0135]

Duración del periodo de recuperación (h)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,0	35,3	14,7	34,1	14,7	34,1
Promedio	39,1	72,7	39,2	70,3	37,1	71,0
Desv. Est.	51,7	88,5	53,1	86,2	49,9	86,0
P (text t)		0,011		0,019		0,011
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Máx	234	438	234	438	234	438
n (paciente)	61	68	56	73	54	75

Duración del periodo de recuperación (h)	24		48		72	
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
AUC	0,69	0,66	0,63	0,68	0,66	0,64
SE	0,062	0,057	0,049	0,066	0,057	0,048
Valor p	0,0027	0,0060	0,0076	0,0060	0,0060	0,0035
nCohorte recuperada	17	24	61	15	24	56
nCohorte no recuperada	117	110	68	119	119	73
Corte cuartil 2	5,26	5,26	5,34	5,26	5,26	5,34
Sensibilidad	74 %	75 %	81 %	75 %	75 %	81 %
Especificidad	24 %	25 %	31 %	27 %	25 %	33 %
Corte cuartil 3	23,6	23,6	25,7	23,6	23,6	25,7
Sensibilidad	56 %	56 %	60 %	55 %	56 %	60 %
Especificidad	88 %	79 %	61 %	87 %	79 %	63 %
Corte cuartil 4	92,7	92,7	92,9	92,7	92,7	92,9
Sensibilidad	29 %	30 %	34 %	29 %	28 %	33 %
Especificidad	100 %	96 %	84 %	100 %	96 %	85 %

(continuación)

Duración del periodo de recuperación (h)	24				48				72			
	sCr o UO	sCr solo	UO solo		sCr o UO	sCr solo	UO solo		sCr o UO	sCr solo	UO solo	
OR cuartil 2	0,892	0,976	1,91		1,08	0,976	2,37		1,20	1,05	2,18	
Valor p	0,85	0,96	0,12		0,90	0,96	0,038		0,77	0,93	0,060	
Límite inferior del 95 % IC	0,270	0,352	0,850		0,319	0,352	1,05		0,350	0,376	0,968	
Límite superior del 95 % IC	2,95	2,70	4,31		3,64	2,70	5,36		4,11	2,91	4,90	
OR cuartil 3	9,38	4,91	2,34		7,82	4,91	2,53		7,09	4,56	2,55	
Valor p	0,0039	0,0031	0,018		0,0085	0,0031	0,011		0,013	0,0050	0,011	
Límite inferior del 95 % IC	2,05	1,71	1,15		1,69	1,71	1,24		1,52	1,58	1,24	
Límite superior del 95 % IC	42,9	14,1	4,75		36,2	14,1	5,17		33,1	13,1	5,24	
OR cuartil 3	14,5	9,86	2,61		12,5	9,86	2,56		11,6	9,31	2,88	
Valor p	0,065	0,028	0,026		0,082	0,028	0,033		0,092	0,033	0,020	
Límite inferior del 95 % IC	0,846	1,28	1,12		0,728	1,28	1,08		0,671	1,20	1,18	
Límite superior del 95 % IC	247	76,1	6,06		215	76,1	6,07		199	71,9	7,01	

[0136] Tabla 3: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 48 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

5

sCr o UO

[0137]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	6,84	37,1	6,46	35,9	6,65	34,1
Promedio	13,0	68,2	12,8	67,2	13,8	65,5
Desv. Est.	16,7	81,0	17,4	80,6	18,3	80,1
p (prueba t)		6,1E-4		0,0011		0,0032
Min	0,298	0,0130	0,298	0,0130	0,298	0,0130
Max	64,6	438	64,6	438	64,6	438
n (Paciente)	27	106	25	108	22	111

10

sCr solamente

[0138]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	6,92	37,8	6,88	37,1	6,88	37,1
Promedio	17,5	70,7	17,5	70,2	17,5	70,2
Desv. Est.	22,9	82,8	23,2	82,6	23,2	82,6
p (prueba t)		3,9E-4		5,3E-4		5,3E-4
Min	0,298	0,0130	0,298	0,0130	0,298	0,0130
Max	95,8	438	95,8	438	95,8	438
n (Paciente)	33	99	32	100	32	100

15 **UO solamente**

[0139]

Duración de Periodo de Recuperación	24	48	72
-------------------------------------	----	----	----

(horas)						
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,2	46,1	15,1	41,3	15,6	35,3
Promedio	45,3	71,4	44,0	71,3	46,2	68,2
Desv. Est.	63,0	85,9	61,4	85,8	63,1	84,4
p (prueba t)		0,063		0,053		0,12
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438
n (Paciente)	57	63	54	66	50	70

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,74	0,71	0,63	0,75	0,71	0,63	0,73	0,71	0,61
SE	0,048	0,048	0,051	0,048	0,048	0,050	0,052	0,048	0,052
Valor p	3,9E-7	8,4E-6	0,012	1,9E-7	8,5E-6	0,0092	1,2E-5	8,5E-6	0,037
n Cohortes Recuperadas	27	33	57	25	32	54	22	32	50
n Cohortes no Recuperadas	106	99	63	108	100	66	111	100	70
Corte cuartil 2	5,24	5,31	5,63	5,24	5,31	5,63	5,24	5,31	5,63
Sensibilidad	79 %	79 %	83 %	80 %	79 %	82 %	78 %	79 %	80 %
Especificidad	41 %	36 %	33 %	44 %	38 %	33 %	41 %	38 %	32 %
Corte cuartil 3	25,1	25,4	28,5	25,1	25,4	28,5	25,1	25,4	28,5
Sensibilidad	59 %	60 %	60 %	58 %	59 %	59 %	57 %	59 %	57 %
Especificidad	85 %	79 %	61 %	84 %	78 %	61 %	82 %	78 %	60 %
Corte cuartil 4	92,9	93,6	96,0	92,9	93,6	96,0	92,9	93,6	96,0
Sensibilidad	32 %	32 %	33 %	31 %	32 %	33 %	31 %	32 %	31 %
Especificidad	100 %	97 %	84 %	100 %	97 %	85 %	100 %	97 %	84 %
OR Cuartil 2	2,62	2,12	2,36	3,07	2,26	2,25	2,51	2,26	1,88
Valor p	0,036	0,085	0,048	0,017	0,064	0,060	0,061	0,064	0,14

Límite inferior de 95 % de IC	1,07	0,900	1,01	1,23	0,953	0,968	0,958	0,953	0,817
Límite superior de 95 % de IC	6,46	5,00	5,54	7,69	5,35	5,23	6,57	5,35	4,34
OR Cuartil 3	8,42	5,48	2,42	7,35	5,14	2,27	5,91	5,14	2,00
Valor p	2,2E-4	3,2E-4	0,018	5,8E-4	5,5E-4	0,029	0,0024	5,5E-4	0,066
Límite inferior de 95 % de IC	2,72	2,17	1,16	2,36	2,03	1,09	1,88	2,03	0,956
Límite superior de 95 % de IC	26,1	13,8	5,04	22,9	13,0	4,73	18,6	13,0	4,18
OR Cuartil 4	26,2	15,3	2,67	23,6	14,6	2,88	20,0	14,6	2,41
Valor p	0,024	0,0086	0,030	0,028	0,0098	0,023	0,038	0,0098	0,058
Límite inferior de 95 % de IC	1,55	2,00	1,10	1,40	1,91	1,16	1,18	1,91	0,970
Límite superior de 95 % de IC	442	117	6,45	399	112	7,13	340	112	5,97

[0140] Tabla 4: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 72 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0141]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	6,84	37,8	6,65	35,9	6,69	34,7
Promedio	16,2	71,4	16,3	68,6	17,1	67,4
Desv. Est.	21,4	83,0	21,9	82,0	22,6	81,6
p (prueba t)		2,5E-4		0,0011		0,0024
Min	0,298	0,0130	0,298	0,0130	0,298	0,0130
Max	84,6	438	84,6	438	84,6	438
n (Paciente)	33	97	28	102	26	104

sCr solamente

[0142]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	9,32	36,4	9,32	36,4	10,4	35,3
Promedio	20,7	73,1	20,7	73,1	21,5	71,6
Desv. Est.	25,3	85,2	25,3	85,2	25,7	84,8
p (prueba t)		2,5E-4		2,5E-4		5,9E-4
Min	0,298	0,0130	0,298	0,0130	0,298	0,0130
Max	95,8	438	95,8	438	95,8	438
n (Paciente)	39	91	39	91	37	93

UO solamente

[0143]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	16,2	46,1	18,1	35,3	15,7	35,3
Promedio	48,2	73,2	50,6	68,9	50,9	67,2
Desv. Est.	62,9	88,9	65,5	85,9	68,5	83,2
p (prueba t)		0,092		0,22		0,29
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438
n (Paciente)	53	59	46	66	40	72

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,74	0,70	0,61	0,73	0,70	0,59	0,71	0,69	0,59
SE	0,046	0,047	0,053	0,048	0,047	0,054	0,051	0,049	0,055
Valor p	1,4E-7	1,9E-5	0,039	2,3E-6	1,9E-5	0,097	2,4E-5	1,3E-4	0,084

n Cohortes Recuperadas	33	39	53	28	39	46	26	37	40
n Cohortes no recuperadas	97	91	59	102	91	66	104	93	72
Límite de Cuartil 2	5,36	5,36	5,63	5,36	5,36	5,63	5,36	5,36	5,63
Sensibilidad	79 %	79 %	81 %	78 %	79 %	80 %	78 %	78 %	79 %
Especificidad	39 %	36 %	32 %	39 %	36 %	33 %	38 %	35 %	32 %
Límite de Cuartil 3	25,4	25,4	30,7	25,4	25,4	30,7	25,4	25,4	30,7
Sensibilidad	60 %	59 %	59 %	58 %	59 %	56 %	57 %	58 %	56 %
Especificidad	79 %	72 %	60 %	79 %	72 %	59 %	77 %	70 %	60 %
Límite de Cuartil 4	92,7	92,7	97,8	92,7	92,7	97,8	92,7	92,7	97,8
Sensibilidad	34 %	35 %	31 %	32 %	35 %	29 %	32 %	34 %	28 %
Especificidad	100 %	97 %	81 %	100 %	97 %	80 %	100 %	97 %	80 %
OR Cuartil 2	2,50	2,12	2,06	2,35	2,12	1,97	2,20	1,98	1,83
Valor p	0,035	0,074	0,10	0,060	0,074	0,12	0,091	0,11	0,17
Límite inferior de 95 % de IC	1,07	0,928	0,861	0,963	0,928	0,831	0,881	0,856	0,765
Límite superior de 95 % de IC	5,88	4,85	4,93	5,75	4,85	4,68	5,50	4,57	4,38
OR Cuartil 3	5,52	3,71	2,22	5,03	3,71	1,81	4,37	3,27	1,88
Valor p	3,1E-4	0,0016	0,039	0,0013	0,0016	0,13	0,0035	0,0044	0,12
Límite inferior de 95 % de IC	2,18	1,65	1,04	1,88	1,65	0,846	1,62	1,45	0,855
Límite superior de 95 % de IC	14,0	8,38	4,74	13,5	8,38	3,88	11,8	7,40	4,11
OR Cuartil 4	34,8	20,6	1,89	27,5	20,6	1,66	24,8	18,9	1,54
Valor p	0,014	0,0035	0,16	0,022	0,0035	0,27	0,026	0,0046	0,36
Límite inferior de 95 % de IC	2,07	2,70	0,780	1,63	2,70	0,674	1,47	2,47	0,607
Límite superior de 95 % de IC	586	157	4,57	464	157	4,10	420	144	3,90

[0144] Tabla 5: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza dentro de los 7 días posteriores a la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0145]

5

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,0	46,1	15,1	41,3	15,1	41,3
Promedio	38,7	76,9	39,2	75,7	39,2	75,7
Desv. Est.	53,8	90,9	54,1	90,6	54,1	90,6
p (prueba t)		0,0033		0,0049		0,0049
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	234	438	234	438	234	438
n (Paciente)	71	63	70	64	70	64

sCr solamente

[0146]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	11,3	46,5	12,8	41,3	12,8	41,3
Promedio	27,2	77,8	28,1	75,9	28,1	75,9
Desv. Est.	40,7	87,5	41,1	87,2	41,1	87,2
p (prueba t)		9,4E-5		2,6E-4		2,6E-4
Min	0,0130	0,129	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130
Max	234	438	234	438	234	438
n (Paciente)	56	78	54	80	54	80

10

UO solamente

[0147]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24	48	72
---	----	----	----

ES 2 943 579 T3

	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,1	46,5	15,1	41,3	15,1	36,4
Promedio	44,6	76,9	45,2	74,7	45,0	73,4
Desv. Est.	60,5	93,3	61,1	92,2	61,6	90,5
p (prueba t)		0,016		0,027		0,033
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438
n (Paciente)	84	50	82	52	79	55

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,65	0,70	0,62	0,64	0,68	0,62	0,64	0,68	0,62
SE	0,048	0,044	0,051	0,048	0,046	0,051	0,048	0,046	0,050
Valor p	0,0018	4,5E-6	0,016	0,0033	7,5E-5	0,023	0,0033	7,5E-5	0,019
n Cohortes Recuperadas	71	56	84	70	54	82	70	54	79
n Cohortes no Recuperadas	63	78	50	64	80	52	64	80	55
Corte Cuartil 2	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26
Sensibilidad	84 %	83 %	84 %	83 %	81 %	83 %	83 %	81 %	84 %
Especificidad	34 %	38 %	31 %	33 %	35 %	30 %	33 %	35 %	32 %
Corte Cuartil 3	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6
Sensibilidad	60 %	63 %	62 %	59 %	61 %	62 %	59 %	61 %	62 %
Especificidad	59 %	68 %	57 %	59 %	67 %	57 %	59 %	67 %	58 %
Corte Cuartil 4	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7
Sensibilidad	37 %	38 %	36 %	36 %	38 %	35 %	36 %	38 %	35 %
Especificidad	85 %	93 %	81 %	84 %	93 %	80 %	84 %	93 %	81 %
OR Cuartil 2	2,71	3,00	2,35	2,36	2,35	2,10	2,36	2,35	2,37
Valor p	0,020	0,0074	0,058	0,040	0,034	0,091	0,040	0,034	0,049
Límite inferior de 95 % de IC	1,17	1,34	0,970	1,04	1,07	0,888	1,04	1,07	1,00
Límite superior de	6,24	6,71	5,71	5,35	5,19	4,95	5,35	5,19	5,58

95 % de IC									
OR Cuartil 3	2,20	3,57	2,18	2,07	3,16	2,15	2,07	3,16	2,26
Valor p	0,025	5,8E-4	0,033	0,039	0,0018	0,035	0,039	0,0018	0,023
Límite inferior de 95 % de IC	1,10	1,73	1,06	1,04	1,53	1,06	1,04	1,53	1,12
Límite superior de 95 % de IC	4,40	7,36	4,45	4,12	6,51	4,37	4,12	6,51	4,56
OR Cuartil 4	3,14	8,12	2,39	3,01	7,50	2,18	3,01	7,50	2,25
Valor p	0,0064	2,3E-4	0,031	0,0086	3,9E-4	0,053	0,0086	3,9E-4	0,044
Límite inferior de 95 % de IC	1,38	2,67	1,08	1,32	2,46	0,991	1,32	2,46	1,02
Límite superior de 95 % de IC	7,14	24,8	5,29	6,84	22,9	4,81	6,84	22,9	4,96

Ejemplo 6. Uso de la proteína 1 similar a la quitinasa-3 para evaluar el estado renal en pacientes ingresados en la UCI: Recuperación hasta RIFLE 0 y R desde RIFLE I y F

5 [0148] Los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con estadio de lesión (I) o insuficiencia (F) de RIFLE se inscriben en el siguiente estudio. Se recogen muestras de sangre anticoaguladas con EDTA (10 ml) y muestras de orina (50 ml) de cada paciente en el momento de la inscripción, y cada 12 horas hasta el día 3, y a continuación cada 24 horas hasta el día 7 mientras el sujeto está hospitalizado. La proteína 1 similar a la quitinasa-3 se mide en las muestras de inscripción mediante procedimientos de inmunoensayo estándar utilizando reactivos de ensayo disponibles comercialmente.

10 [0149] El estado renal se evalúa mediante los criterios RIFLE basados en la creatinina sérica, el gasto urinario o tanto la creatinina sérica como el gasto urinario durante un período que comienza a las 12, 24, 48 o 72 horas después de la recogida de la muestra o en cualquier momento dentro de los 7 días después de la recogida de muestra. Se definen dos cohortes para representar una población "recuperada" y una "no recuperada". "Recuperada" indica aquellos pacientes cuyo estadio de RIFLE máximo durante un periodo de 24, 48 o 72 horas es de ausencia de lesión (RIFLE 0) o riesgo de lesión (R). "No recuperada" indica aquellos pacientes cuyo estadio de RIFLE máximo durante un periodo de 24, 48 o 72 horas es lesión (I) o insuficiencia (F). Si un paciente muere o recibe terapia de reemplazo renal (RRT) dentro de los 9 días posteriores a la inscripción, el paciente se considera "no recuperado".

20 [0150] La capacidad para distinguir las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" se determina usando análisis de características operativas del receptor (ROC).

25 [0151] Tabla 6: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 12 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

30 [0152]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24	48	72
---	----	----	----

	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	13,4	32,3	11,9	32,6	10,4	32,9
Promedio	17,5	64,8	15,8	64,7	14,7	64,5
Desv. Est.	19,6	80,5	18,0	80,1	17,8	79,8
p (prueba t)		0,0061		0,0052		0,0053
Min	0,372	0,0130	0,372	0,0130	0,372	0,0130
Max	64,6	438	64,6	438	64,6	438
n (Paciente)	23	111	22	112	21	113

sCr solamente

[0153]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	12,8	33,5	12,8	33,5	12,2	34,1
Promedio	20,4	68,0	20,4	68,0	19,8	67,7
Desv. Est.	23,7	82,7	23,7	82,7	23,9	82,4
p (prueba t)		0,0017		0,0017		0,0018
Min	0,372	0,0130	0,372	0,0130	0,372	0,0130
Max	95,8	438	95,8	438	95,8	438
n (Paciente)	32	102	32	102	31	103

UO solamente

[0154]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,0	41,3	15,0	46,1	14,7	41,3
Promedio	39,6	74,2	39,4	74,0	39,6	73,2
Desv. Est.	55,2	89,4	55,6	88,7	56,0	88,3
p (prueba t)		0,0078		0,0077		0,0096
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438

n (Paciente)	68	66	67	67	66	68
--------------	----	----	----	----	----	----

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,66	0,66	0,63	0,68	0,66	0,64	0,69	0,67	0,64
SE	0,057	0,052	0,048	0,057	0,052	0,048	0,057	0,052	0,048
Valor p	0,0051	0,0019	0,0058	0,0020	0,0019	0,0039	9,1E-4	0,0011	0,0037
n Cohortes Recuperadas	23	32	68	22	32	67	21	31	66
n Cohortes no Recuperadas	111	102	66	112	102	67	113	103	68
Corte Cuartil 2	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26
Sensibilidad	74 %	75 %	80 %	74 %	75 %	81 %	74 %	76 %	81 %
Especificidad	22 %	28 %	31 %	23 %	28 %	31 %	24 %	29 %	32 %
Corte Cuartil 3	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6
Sensibilidad	56 %	57 %	62 %	56 %	57 %	63 %	57 %	57 %	63 %
Especificidad	78 %	72 %	62 %	82 %	72 %	63 %	86 %	74 %	64 %
Corte Cuartil 4	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7
Sensibilidad	31 %	32 %	35 %	30 %	32 %	34 %	30 %	32 %	34 %
Especificidad	100 %	97 %	84 %	100 %	97 %	84 %	100 %	97 %	83 %
OR Cuartil 2	0,785	1,21	1,82	0,842	1,21	1,90	0,905	1,28	1,97
Valor p	0,66	0,68	0,14	0,76	0,68	0,11	0,86	0,59	0,094
Límite inferior de 95 % de IC	0,267	0,493	0,822	0,285	0,493	0,856	0,305	0,521	0,891
Límite superior de 95 % CI	2,31	2,94	4,04	2,49	2,94	4,20	2,69	3,13	4,38
OR Cuartil 3	4,56	3,37	2,65	5,79	3,37	2,82	7,84	3,86	3,01
Valor p	0,0050	0,0059	0,0062	0,0027	0,0059	0,0037	0,0016	0,0031	0,0021
Límite inferior de 95 % de IC	1,58	1,42	1,32	1,84	1,42	1,40	2,18	1,58	1,49
Límite superior de 95 % de IC	13,1	8,00	5,32	18,2	8,00	5,68	28,1	9,43	6,08
OR Cuartil									

4	20,9	14,8	2,77	19,8	14,8	2,66	18,7	14,1	2,56
Valor p	0,035	0,0094	0,015	0,039	0,0094	0,019	0,043	0,011	0,025
Límite inferior de 95 % CI	1,23	1,94	1,22	1,17	1,94	1,17	1,10	1,85	1,13
Límite superior de 95 % de IC	354	113	6,30	335	113	6,04	317	108	5,80

[0155] Tabla 7: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 24 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0156]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	11,3	35,9	8,66	37,1	8,66	37,1
Promedio	16,9	70,2	14,9	69,7	14,9	69,7
Desv. Est.	19,4	82,8	18,2	82,1	18,2	82,1
p (prueba t)		3,0E-4		2,7E-4		2,7E-4
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690
Max	64,6	438	64,6	438	64,6	438
n (Paciente)	34	100	32	102	32	102

sCr solamente

[0157]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	10,4	36,4	8,66	37,1	8,66	37,1
Promedio	18,7	72,2	18,2	71,9	18,2	71,9
Desv. Est.	23,0	84,1	23,1	83,7	23,1	83,7
p (prueba t)		1,5E-4		1,6E-4		1,6E-4
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690
Max	95,8	438	95,8	438	95,8	438

n (Paciente)	39	95	38	96	38	96
--------------	----	----	----	----	----	----

UO solamente

[0158]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,1	46,1	15,0	46,1	15,0	46,1
Promedio	40,5	74,9	40,5	73,9	40,5	73,9
Desv. Est.	54,8	89,6	55,5	88,4	55,5	88,4
p (prueba t)		0,0088		0,011		0,011
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	234	438	234	438	234	438
n (Paciente)	68	61	66	63	66	63

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,71	0,71	0,63	0,73	0,72	0,63	0,73	0,72	0,63
SE	0,047	0,046	0,049	0,046	0,046	0,049	0,046	0,046	0,049
Valor p	9,8E-6	4,7E-6	0,0092	7,5E-7	2,0E-6	0,0064	7,5E-7	2,0E-6	0,0064
n Cohortes Recuperadas	34	39	68	32	38	66	32	38	66
n Cohortes no Recuperadas	100	95	61	102	96	63	102	96	63
Corte Cuartil 2	5,26	5,26	5,34	5,26	5,26	5,34	5,26	5,26	5,34
Sensibilidad	77 %	79 %	80 %	77 %	79 %	81 %	77 %	79 %	81 %
Especificidad	32 %	36 %	29 %	34 %	37 %	30 %	34 %	37 %	30 %
Corte Cuartil 3	23,6	23,6	25,7	23,6	23,6	25,7	23,6	23,6	25,7
Sensibilidad	59 %	60 %	61 %	60 %	60 %	62 %	60 %	60 %	62 %
Especificidad	76 %	74 %	59 %	81 %	76 %	61 %	81 %	76 %	61 %
Corte Cuartil 4	92,7	92,7	92,9	92,7	92,7	92,9	92,7	92,7	92,9
Sensibilidad	34 %	35 %	36 %	33 %	34 %	35 %	33 %	34 %	35 %

Especificidad	100 %	97 %	84 %	100 %	97 %	83 %	100 %	97 %	83 %
OR Cuartil 2									
Valor p	1,60	2,10	1,70	1,80	2,22	1,85	1,80	2,22	1,85
Límite inferior de 95 % de IC	0,28	0,076	0,20	0,18	0,058	0,14	0,18	0,058	0,14
Límite superior de 95 % de IC	0,680	0,925	0,750	0,758	0,974	0,815	0,758	0,974	0,815
OR Cuartil 3									
Valor p	4,68	4,35	2,20	6,45	4,92	2,50	6,45	4,92	2,50
Límite inferior de 95 % de IC	6,5E-4	5,0E-4	0,028	1,7E-4	2,5E-4	0,011	1,7E-4	2,5E-4	0,011
Límite superior de 95 % de IC	1,93	1,90	1,09	2,44	2,10	1,23	2,44	2,10	1,23
OR Cuartil 4									
Valor p	35,8	20,2	2,92	32,7	19,4	2,68	32,7	19,4	2,68
Límite inferior de 95 % de IC	0,013	0,0037	0,011	0,015	0,0042	0,020	0,015	0,0042	0,020
Límite superior de 95 % de IC	2,13	2,66	1,27	1,95	2,54	1,17	1,95	2,54	1,17
OR Cuartil 4									
Valor p	602	154	6,71	551	148	6,15	551	148	6,15
Límite inferior de 95 % de IC									
Límite superior de 95 % de IC									

[0159] Tabla 8: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 48 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0160]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	10,8	37,8	10,8	37,8	10,8	37,8
Promedio	24,7	74,0	24,7	74,0	24,7	74,0
Desv. Est.	32,7	86,3	32,7	86,3	32,7	86,3
p (prueba t)		2,8E-4		2,8E-4		2,8E-4
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690
Max	136	438	136	438	136	438

n (Paciente)	46	87	46	87	46	87
--------------	----	----	----	----	----	----

sCr solamente

[0161]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	11,7	37,1	11,7	37,1	11,7	37,1
Promedio	26,9	76,0	26,9	76,0	26,9	76,0
Desv. Est.	33,4	88,1	33,4	88,1	33,4	88,1
p (prueba t)		2,5E-4		2,5E-4		2,5E-4
Min	0,0130	00690	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690
Max	136	438	136	438	136	438
n (Paciente)	50	82	50	82	50	82

5

UO solamente

[0162]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,2	46,1	15,2	46,1	15,2	41,3
Promedio	46,1	73,3	46,1	73,3	46,3	72,6
Desv. Est.	61,4	89,1	61,4	89,1	61,9	88,4
p (prueba t)		0,052		0,052		0,060
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438
n (Paciente)	63	57	63	57	62	58

10

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,69	0,68	0,61	0,69	0,68	0,61	0,69	0,68	0,61

ES 2 943 579 T3

SE	0,046	0,047	0,052	0,046	0,047	0,052	0,046	0,047	0,051
Valor p	3,6E-5	1,4E-4	0,027	3,6E-5	1,4E-4	0,027	3,6E-5	1,4E-4	0,025
n Cohortes Recuperadas	46	50	63	46	50	63	46	50	62
n Cohortes no Recuperadas	87	82	57	87	82	57	87	82	58
Corte Cuartil 2	5,24	5,31	5,63	5,24	5,31	5,63	5,24	5,31	5,63
Sensibilidad	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %
Especificidad	35 %	34 %	30 %	35 %	34 %	30 %	35 %	34 %	31 %
Corte Cuartil 3	25,1	25,4	28,5	25,1	25,4	28,5	25,1	25,4	28,5
Sensibilidad	61 %	60 %	60 %	61 %	60 %	60 %	61 %	60 %	60 %
Especificidad	70 %	66 %	59 %	70 %	66 %	59 %	70 %	66 %	60 %
Corte Cuartil 4	92,9	93,6	96,0	92,9	93,6	96,0	92,9	93,6	96,0
Sensibilidad	37 %	37 %	33 %	37 %	37 %	33 %	37 %	37 %	33 %
Especificidad	96 %	94 %	83 %	96 %	94 %	83 %	96 %	94 %	82 %
OR Cuartil 2	2,20	2,12	1,81	2,20	2,12	1,81	2,20	2,12	1,89
Valor p	0,056	0,065	0,17	0,056	0,065	0,17	0,056	0,065	0,14
Límite inferior de 95 % CI	0,981	0,954	0,772	0,981	0,954	0,772	0,981	0,954	0,807
Límite superior de 95 % IC	4,91	4,73	4,22	4,91	4,73	4,22	4,91	4,73	4,42
OR Cuartil 3	3,56	2,88	2,10	3,56	2,88	2,10	3,56	2,88	2,25
Valor p	0,0011	0,0046	0,046	0,0011	0,0046	0,046	0,0011	0,0046	0,029
Límite inferior de 95 % CI	1,66	1,38	1,01	1,66	1,38	1,01	1,66	1,38	1,08
Límite superior de 95 % CI	7,63	6,00	4,36	7,63	6,00	4,36	7,63	6,00	4,68
OR Cuartil 4	12,8	9,04	2,36	12,8	9,04	2,36	12,8	9,04	2,26
Valor p	7,5E-4	5,6E-4	0,048	7,5E-4	5,6E-4	0,048	7,5E-4	5,6E-4	0,061
Límite inferior de 95 % CI	2,91	2,59	1,01	2,91	2,59	1,01	2,91	2,59	0,964
Límite superior de 95 % de IC	56,4	31,6	5,54	56,4	31,6	5,54	56,4	31,6	5,29

[0163] Tabla 9: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza a las 72 horas después de la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

5

sCr o UO

[0164]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	10,8	47,5	10,8	47,2	11,3	47,0
Promedio	25,0	81,9	25,2	80,2	25,6	79,2
Desv. Est.	32,2	90,0	32,6	89,4	32,8	89,3
p (prueba t)		1,4E-5		3,1E-5		5,4E-5
Min	0,0130	0,129	0,0130	0,129	0,0130	0,129
Max	136	438	136	438	136	438
n (Paciente)	56	74	54	76	53	77

10

sCr solamente

[0165]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	11,7	47,2	11,7	47,2	11,7	47,2
Promedio	26,8	82,0	26,8	82,0	26,8	82,0
Desv. Est.	33,2	91,2	33,2	91,2	33,2	91,2
p (prueba t)		2,4E-5		2,4E-5		2,4E-5
Min	0,0130	0,129	0,0130	0,129	0,0130	0,129
Max	136	438	136	438	136	438
n (Paciente)	58	72	58	72	58	72

15

UO solamente

[0166]

Duración de Periodo de Recuperación	24	48	72
-------------------------------------	----	----	----

ES 2 943 579 T3

(horas)						
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	18,1	47,2	18,1	41,3	19,9	36,4
Promedio	47,3	78,9	49,3	74,4	50,2	73,1
Desv. Est.	61,7	92,8	63,2	90,8	63,5	90,4
p (prueba t)		0,033		0,092		0,12
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438
n (Paciente)	62	50	58	54	57	55

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,72	0,70	0,62	0,71	0,70	0,60	0,70	0,70	0,59
SE	0,044	0,045	0,054	0,045	0,045	0,054	0,045	0,045	0,054
Valor p	8,7E-7	7,6E-6	0,027	1,7E-6	7,6E-6	0,069	5,9E-6	7,6E-6	0,11
n Cohortes Recuperadas	56	58	62	54	58	58	53	58	57
n Cohortes no Recuperadas	74	72	50	76	72	54	77	72	55
Corte Cuartil 2	5,36	5,36	5,63	5,36	5,36	5,63	5,36	5,36	5,63
Sensibilidad	84 %	83 %	84 %	83 %	83 %	81 %	82 %	83 %	80 %
Especificidad	38 %	36 %	32 %	37 %	36 %	31 %	36 %	36 %	30 %
Corte Cuartil 3	25,4	25,4	30,7	25,4	25,4	30,7	25,4	25,4	30,7
Sensibilidad	64 %	62 %	62 %	63 %	62 %	59 %	62 %	62 %	58 %
Especificidad	68 %	66 %	60 %	69 %	66 %	59 %	68 %	66 %	58 %
Corte 4	92,7	92,7	97,8	92,7	92,7	97,8	92,7	92,7	97,8
Sensibilidad	41 %	40 %	34 %	39 %	40 %	31 %	39 %	40 %	31 %
Especificidad	95 %	93 %	82 %	94 %	93 %	81 %	94 %	93 %	81 %
OR Cuartil 2	3,10	2,84	2,50	2,85	2,84	1,98	2,51	2,84	1,70
Valor p	0,0069	0,013	0,052	0,012	0,013	0,13	0,025	0,013	0,23

Límite inferior de 95 % de IC	1,36	1,25	0,992	1,26	1,25	0,818	1,12	1,25	0,712
Límite superior de 95 % de IC	7,05	6,44	6,30	6,43	6,44	4,79	5,63	6,44	4,06
OR Cuartil 3	3,67	3,17	2,41	3,73	3,17	2,06	3,51	3,17	1,91
Valor p	5,1E-4	0,0017	0,024	4,8E-4	0,0017	0,060	8,7E-4	0,0017	0,090
Límite inferior de 95 % de IC	1,76	1,54	1,12	1,78	1,54	0,970	1,68	1,54	0,903
Límite superior de 95 % de IC	7,66	6,52	5,18	7,82	6,52	4,38	7,33	6,52	4,05
OR Cuartil 4	12,0	9,10	2,39	11,1	9,10	1,96	10,6	9,10	1,87
Valor p	9,8E-5	1,1E-4	0,051	1,7E-4	1,1E-4	0,13	2,1E-4	1,1E-4	0,16
Límite inferior de 95 % de IC	3,44	2,97	0,995	3,17	2,97	0,821	3,04	2,97	0,782
Límite superior de 95 % de IC	42,1	27,9	5,73	38,8	27,9	4,70	37,2	27,9	4,47

[0167] Tabla 10: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "recuperadas" y "no recuperadas" donde la recuperación comienza dentro de los 7 días posteriores a la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0168]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,1	47,2	15,1	47,0	15,1	46,5
Promedio	38,7	81,7	38,7	80,9	39,2	79,6
Desv. Est.	52,3	94,6	52,7	94,0	52,9	93,7
p (prueba t)		1,0E-3		0,0012		0,0020
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	234	438	234	438	234	438
n (Paciente)	78	56	77	57	76	58

sCr solamente

[0169]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	13,6	47,5	13,6	47,5	13,6	47,5
Promedio	31,2	82,1	31,2	82,1	31,2	82,1
Desv. Est.	43,6	91,4	43,6	91,4	43,6	91,4
p (prueba t)		6,8E-5		6,8E-5		6,8E-5
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,584	0,0130	0,307
Max	234	438	234	438	234	438
n (Paciente)	67	67	67	67	67	67

5

UO solamente

[0170]

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24		48		72	
	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada	Cohorte recuperada	Cohorte no recuperada
Mediana	15,2	46,1	15,2	46,1	15,2	36,4
Promedio	44,5	79,2	44,5	79,2	45,1	76,7
Desv. Est.	59,5	95,9	59,5	95,9	60,0	94,7
p (prueba t)		0,011		0,011		0,019
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	237	438	237	438	237	438
n (Paciente)	87	47	87	47	85	49

10

Duración de Periodo de Recuperación (horas)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,65	0,68	0,62	0,65	0,68	0,62	0,64	0,68	0,61
SE	0,049	0,046	0,052	0,049	0,046	0,052	0,049	0,046	0,051
Valor p	0,0027	5,9E-5	0,025	0,0023	5,9E-5	0,025	0,0042	5,9E-5	0,037

ES 2 943 579 T3

n Cohortes Recuperadas	78	67	87	77	67	87	76	67	85
n Cohortes no Recuperadas	56	67	47	57	67	47	58	67	49
Corte Cuartil 2	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26	5,26
Sensibilidad	84 %	84 %	83 %	84 %	84 %	83 %	83 %	84 %	82 %
Especificidad	32 %	34 %	30 %	32 %	34 %	30 %	32 %	34 %	29 %
Corte Cuartil 3	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6
Sensibilidad	61 %	63 %	60 %	61 %	63 %	60 %	60 %	63 %	59 %
Especificidad	58 %	63 %	55 %	58 %	63 %	55 %	58 %	63 %	55 %
Corte Cuartil 4	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7	92,7
Sensibilidad	39 %	42 %	38 %	39 %	42 %	38 %	38 %	42 %	37 %
Especificidad	85 %	91 %	82 %	84 %	91 %	82 %	84 %	91 %	81 %
OR Cuartil 2	2,46	2,66	2,08	2,56	2,66	2,08	2,22	2,66	1,85
Valor p	0,039	0,019	0,11	0,031	0,019	0,11	0,062	0,019	0,16
Límite inferior de 95 % de IC	1,05	1,17	0,855	1,09	1,17	0,855	0,961	1,17	0,783
Límite superior de 95 % de IC	5,80	6,04	5,05	6,04	6,04	5,05	5,11	6,04	4,38
OR Cuartil 3	2,11	2,82	1,81	2,24	2,82	1,81	2,09	2,82	1,79
Valor p	0,037	0,0037	0,10	0,024	0,0037	0,10	0,038	0,0037	0,11
Límite inferior de 95 % de IC	1,05	1,40	0,883	1,11	1,40	0,883	1,04	1,40	0,880
Límite superior de 95 % CI	4,24	5,68	3,73	4,50	5,68	3,73	4,20	5,68	3,66
OR Cuartil 4	3,56	7,30	2,75	3,40	7,30	2,75	3,26	7,30	2,50
Valor p	0,0023	5,8E-5	0,013	0,0032	5,8E-5	0,013	0,0044	5,8E-5	0,024
Límite inferior de 95 % de IC	1,57	2,77	1,24	1,51	2,77	1,24	1,45	2,77	1,13
Límite superior de 95 % CI	8,05	19,2	6,13	7,69	19,2	6,13	7,35	19,2	5,55

Ejemplo 7. Uso de la proteína 1 similar a la quitinasa-3 para evaluar el estado renal en pacientes ingresados en la UCI: persistente en RIFLE F

[0171] Los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con estadio de lesión (I) o insuficiencia (F) de RIFLE se inscriben en el siguiente estudio. Se recogen muestras de sangre anticoaguladas con EDTA (10 ml) y muestras de orina (50 ml) de cada paciente en el momento de la inscripción, y cada 12 horas hasta el día 3, y a continuación cada 24 horas hasta el día 7 mientras el sujeto está hospitalizado. La proteína 1 similar a la quitinasa-3 se mide en las muestras de inscripción mediante procedimientos de inmunoensayo estándar utilizando reactivos de ensayo disponibles comercialmente.

[0172] El estado renal se evalúa mediante los criterios RIFLE basados en la creatinina sérica, el gasto urinario o tanto la creatinina sérica como el gasto urinario. Se definen dos cohortes para representar una población "persistente" y otra "no persistente". "Persistente" indica aquellos pacientes cuyo estadio de RIFLE mínimo durante un período de 24, 48 o 72 horas es insuficiencia (F) donde el período de persistencia puede comenzar desde el momento de la recogida de la muestra hasta las 24, 48, 72, 96 o 168 horas después de la recogida de la muestra. "No persistente" indica aquellos pacientes que no son persistentes a la insuficiencia (F) y cuyo estadio de RIFLE mínimo durante un período de 24, 48 o 72 horas es de ausencia de lesión (RIFLE 0), riesgo de lesión (R) o lesión (I), donde el período de persistencia puede comenzar desde el momento de la recogida de la muestra hasta 24, 48, 72, 96 o 168 horas después de la recogida de la muestra. Si un paciente muere después de la insuficiencia (F) o recibe terapia de reemplazo renal (RRT) en cualquier momento desde la recogida de muestra hasta 24, 48, 72, 96 o 168 horas después de la recogida de muestra, el paciente se considera "persistente".

[0173] La capacidad para distinguir las cohortes "persistentes" y "no persistentes" se determina usando análisis de características operativas del receptor (ROC).

[0174] Tabla 11: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 24 horas posteriores a la recogida de la muestra y se evalúa el estado renal mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0175]

Duración de Período de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	13,2	73,9	11,3	97,8	13,5	92,1
Promedio	36,1	90,2	36,3	99,7	45,7	82,0
Desv. Est.	54,3	95,4	56,3	95,7	74,6	70,3
p (prueba t)		2,0E-5		1,6E-6		0,012
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	298	438	298	438	438	237
n (Paciente)	99	50	107	42	114	35

sCr solamente

[0176]

Duración de Período de Persistencia (horas)	24	48	72
---	----	----	----

	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	13,2	55,6	11,7	92,5	13,4	50,6
Promedio	35,6	88,4	40,3	88,0	46,2	76,6
Desv. Est.	54,2	95,3	68,6	80,6	75,5	70,2
p (prueba t)		3,2E-5		3,9E-4		0,033
Min	0,0130	0,584	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	298	438	438	338	438	237
n (Paciente)	97	51	106	42	111	37

UO solamente

[0177]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	15,2	92,1	15,6	101	15,6	101
Promedio	50,6	85,1	50,6	87,5	50,6	87,5
Desv. Est.	74,8	72,9	74,5	74,6	74,5	74,6
p (prueba t)		0,0074		0,0063		0,63
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	438	231	438	231	438	231
n (Paciente)	131	17	132	16	132	16

Duración del periodo de persistencia (h)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,70	0,69	0,66	0,75	0,72	0,66	0,70	0,67	0,66
SE	0,047	0,047	0,076	0,048	0,050	0,078	0,054	0,054	0,078
Valor p	1,8E-5	5,9E-5	0,033	1,5E-7	1,1E-5	0,040	3,0E-4	0,0016	0,040
nCohorte No persistente	99	97	131	107	106	132	114	111	132
N Cohorte Persistente	50	51	17	42	42	16	35	37	16
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56

Sensibilidad	86 %	84 %	88 %	93 %	90 %	88 %	91 %	89 %	88 %
Especificidad	30 %	30 %	27 %	32 %	31 %	27 %	30 %	30 %	27 %
Corte Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	68 %	67 %	71 %	76 %	74 %	69 %	71 %	70 %	69 %
Especificidad	59 %	59 %	53 %	60 %	59 %	52 %	56 %	57 %	52 %
Corte Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	50 %	49 %	53 %	57 %	52 %	56 %	51 %	46 %	56 %
Especificidad	87 %	88 %	79 %	87 %	86 %	79 %	82 %	82 %	79 %
OR Cuartil 2	2,67	2,29	2,73	6,05	4,29	2,53	4,53	3,49	2,53
Valor p	0,034	0,062	0,20	0,0045	0,010	0,24	0,018	0,028	0,24
Límite inferior de 95 % de IC	1,08	0,959	0,595	1,75	1,42	0,546	1,30	1,14	0,546
Límite superior de 95 % CI	6,61	5,48	12,6	21,0	13,0	11,7	15,8	10,6	11,7
OR Cuartil 3	3,01	2,85	2,67	4,76	4,13	2,41	3,20	3,10	2,41
Valor p	0,0026	0,0038	0,080	1,5E-4	4,3E-4	0,12	0,0055	0,0055	0,12
Límite inferior de 95 % de IC	1,47	1,40	0,891	2,12	1,87	0,793	1,41	1,40	0,793
Límite superior de 95 % de IC	6,15	5,79	8,01	10,7	9,09	7,32	7,28	6,90	7,32
OR Cuartil 4	6,62	6,81	4,14	8,86	6,67	4,78	4,98	3,87	4,78
Valor p	4,2E-6	4,1E-6	0,0074	2,6E-7	5,1E-6	0,0043	1,3E-4	0,0010	0,0043
Límite inferior de 95 % de IC	2,96	3,01	1,46	3,86	2,95	1,63	2,19	1,72	1,63
Límite superior de 95 % de IC	14,8	15,4	11,7	20,3	15,1	14,0	11,3	8,67	14,0

[0178] Tabla 12: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 48 horas posteriores a la recogida de la muestra y se evalúa el estado renal mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0179]

Duración de Periodo de Persistencia	24	48	72
-------------------------------------	----	----	----

(horas)						
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	11,3	73,9	10,1	96,7	12,2	73,9
Promedio	32,3	88,6	32,7	95,6	40,4	87,1
Desv. Est.	52,0	91,5	54,7	90,5	65,6	85,9
p (prueba t)		4,1E-6		4,4E-7		4,3E-4
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	298	438	298	438	338	438
n (Paciente)	91	58	98	51	105	44

sCr solamente

[0180]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	12,2	50,6	10,4	92,1	13,2	47,5
Promedio	33,4	86,5	33,9	91,7	41,9	81,1
Desv. Est.	52,3	93,0	55,2	92,2	66,3	87,1
p (prueba t)		1,7E-5		4,5E-6		0,0032
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	298	438	298	438	338	438
n (Paciente)	91	57	97	51	103	45

UO solamente

[0181]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	15,0	92,1	15,0	94,8	15,0	94,8
Promedio	46,6	93,6	46,7	95,5	46,7	95,5
Desv. Est.	67,2	98,6	66,9	100	66,9	100

p (prueba t)		0,0041		0,0033		0,0033
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	338	438	338	438	338	438
n (Paciente)	123	25	124	24	124	24

Duración periodo de persistencia (hora)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,72	0,70	0,68	0,77	0,74	0,68	0,72	0,68	0,68
SE	0,044	0,046	0,063	0,043	0,045	0,064	0,049	0,050	0,064
Valor p	6,2E-7	1,8E-5	0,0049	5,7E-10	1,5E-7	0,0060	7,1E-6	2,7E-4	0,0060
nCohorte No persistente	91	91	123	98	97	124	105	103	124
nCohorte Persistente	58	57	25	51	51	24	44	45	24
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56
Sensibilidad	86 %	84 %	88 %	92 %	90 %	88 %	91 %	89 %	88 %
Especificidad	32 %	31 %	28 %	34 %	33 %	27 %	31 %	31 %	27 %
Corte Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	69 %	67 %	72 %	76 %	73 %	71 %	73 %	69 %	71 %
Especificidad	62 %	60 %	54 %	63 %	62 %	54 %	59 %	58 %	54 %
Corte Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	50 %	47 %	52 %	55 %	51 %	54 %	50 %	44 %	54 %
Especificidad	90 %	89 %	80 %	90 %	89 %	81 %	85 %	83 %	81 %
OR Cuartil 2	2,92	2,37	2,80	5,97	4,53	2,64	4,58	3,61	2,64
Valor p	0,015	0,044	0,11	0,0015	0,0035	0,13	0,0070	0,014	0,13
Límite inferior de 95 % de IC	1,23	1,02	0,787	1,98	1,64	0,741	1,51	1,30	0,741
Límite superior de 95 % de IC	6,96	5,49	9,97	18,0	12,5	9,44	13,9	9,99	9,44
OR Cuartil 3	3,56	3,06	3,08	5,60	4,29	2,85	3,84	3,09	2,85
Valor p	3,7E-4	0,0016	0,019	1,1E-5	1,1E-4	0,030	6,0E-4	0,0029	0,030
Límite inferior de 95 % de	1,77	1,53	1,20	2,60	2,05	1,11	1,78	1,47	1,11

IC									
Límite superior de 95 % de IC	7,15	6,11	7,89	12,0	8,97	7,37	8,30	6,49	7,37
OR Cuartil 4	9,11	7,29	4,47	10,7	8,13	4,92	5,56	4,05	4,92
Valor p	4,7E-7	3,4E-6	0,0011	5,6E-8	8,4E-7	6,7E-4	2,3E-5	4,8E-4	6,7E-4
Límite inferior de 95 % de IC	3,86	3,15	1,81	4,55	3,53	1,97	2,51	1,85	1,97
Límite superior de 95 % de IC	21,5	16,8	11,0	25,2	18,7	12,3	12,3	8,87	12,3

[0182] Tabla 13: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 72 horas posteriores a la recogida de la muestra y se evalúa el estado renal mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0183]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	10,8	50,6	10,1	92,1	12,7	47,5
Promedio	30,8	86,1	29,6	91,6	39,2	83,1
Desv. Est.	48,6	91,6	47,9	92,0	60,3	91,1
p (prueba t)		4,7E-6		2,6E-7		5,6E-4
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	298	438	298	438	298	438
n (Paciente)	86	63	90	59	98	51

sCr solamente

[0184]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	11,3	47,5	10,4	73,9	13,2	47,0

Promedio	31,2	84,3	29,9	90,9	39,7	80,7
Desv. Est.	48,8	92,2	47,8	93,2	60,5	91,9
p (prueba t)		1,2E-5		5,6E-7		0,0014
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	298	438	298	438	298	438
n (Paciente)	85	63	90	58	97	51

UO solamente

[0185]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	14,7	46,8	15,0	46,1	15,0	46,1
Promedio	45,2	88,7	45,2	90,0	45,2	90,0
Desv. Est.	63,0	103	62,7	104	62,7	104
p (prueba t)		0,0034		0,0029		0,0029
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	298	438	298	438	298	438
n (Paciente)	116	32	117	31	117	31

Duración de periodo de persistencia (h)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,71	0,69	0,65	0,75	0,74	0,65	0,69	0,67	0,65
SE	0,044	0,044	0,058	0,042	0,043	0,059	0,047	0,048	0,059
Valor p	1,2E-6	1,2E-5	0,010	1,5E-9	5,3E-8	0,013	5,8E-5	4,6E-4	0,013
N Cohorte No persistente	86	85	116	90	90	117	98	97	117
N Cohorte Persistente	63	63	32	59	58	31	51	51	31
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56
Sensibilidad	86 %	84 %	84 %	92 %	90 %	84 %	90 %	88 %	84 %
Especificidad	33 %	32 %	28 %	36 %	34 %	27 %	33 %	32 %	27 %
Corte									

Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	68 %	67 %	69 %	73 %	71 %	68 %	69 %	67 %	68 %
Especificidad	63 %	62 %	55 %	64 %	63 %	55 %	59 %	59 %	55 %
Corte									
Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	48 %	46 %	47 %	51 %	50 %	48 %	45 %	43 %	48 %
Especificidad	91 %	91 %	81 %	91 %	91 %	81 %	85 %	85 %	81 %
OR Cuartil 2	2,90	2,47	2,06	5,96	4,55	1,96	4,46	3,52	1,96
Valor p	0,013	0,030	0,17	5,5E-4	0,0018	0,21	0,0039	0,0096	0,21
Límite inferior de 95 % de IC	1,25	1,09	0,729	2,16	1,76	0,692	1,62	1,36	0,692
Límite superior de 95 % de IC	6,69	5,58	5,81	16,4	11,8	5,54	12,3	9,13	5,54
OR Cuartil 3	3,63	3,31	2,71	4,87	4,17	2,54	3,17	2,85	2,54
Valor p	2,4E-4	5,9E-4	0,019	1,6E-5	8,1E-5	0,029	0,0016	0,0038	0,029
Límite inferior de 95 % de IC	1,82	1,67	1,18	2,38	2,05	1,10	1,55	1,40	1,10
Límite superior de 95 % de IC	7,22	6,56	6,22	9,99	8,47	5,85	6,49	5,79	5,85
OR Cuartil 4	8,86	8,21	3,77	10,6	10,2	4,05	4,55	4,15	4,05
Valor p	1,2E-6	2,8E-6	0,0018	1,8E-7	3,0E-7	0,0012	1,4E-4	3,6E-4	0,0012
Límite inferior de 95 % CI	3,68	3,40	1,64	4,37	4,21	1,74	2,09	1,90	1,74
Límite superior de 95 % de IC	21,4	19,8	8,69	25,8	25,0	9,41	9,90	9,06	9,41

[0186] Tabla 14: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 96 horas posteriores a la recogida de la muestra y se evalúa el estado renal mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0187]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24	48	72
---	----	----	----

	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	10,4	53,1	10,1	92,1	11,7	47,5
Promedio	30,1	86,3	29,6	91,8	38,8	82,1
Desv. Est.	48,4	90,9	47,9	92,0	60,7	89,8
p (prueba t)		3,0E-6		2,6E-7		6,2E-4
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	298	438	298	438	298	438
n (Paciente)	85	64	90	59	96	53

sCr solamente

[0188]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	11,3	47,5	10,4	55,6	12,2	47,0
Promedio	31,2	84,3	29,9	89,9	39,2	80,0
Desv. Est.	48,8	92,2	48,1	92,7	60,9	90,4
p (prueba t)		1,2E-5		8,0E-7		0,0013
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	298	438	298	438	298	438
n (Paciente)	85	63	89	59	95	53

UO solamente

[0189]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	14,1	46,5	14,7	41,3	14,7	41,3
Promedio	45,1	84,0	45,6	84,8	45,6	84,8
Desv. Est.	63,8	98,1	63,4	101	63,4	101
p (prueba t)		0,0064		0,0072		0,0072
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	298	438	298	438	298	438

ES 2 943 579 T3

n (Paciente)	112	36	114	34	114	34			
Duración de periodo de persistencia (h)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,72	0,69	0,65	0,75	0,74	0,64	0,69	0,68	0,64
SE	0,043	0,044	0,055	0,042	0,043	0,057	0,047	0,047	0,057
Valor p	4,2E-7	1,2E-5	0,0065	1,5E-9	3,9E-8	0,013	2,9E-5	2,0E-4	0,013
N Cohorte No persistente	85	85	112	90	89	114	96	95	114
N Cohorte Persistente	64	63	36	59	59	34	53	53	34
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56
Sensibilidad	86 %	84 %	86 %	92 %	90 %	85 %	91 %	89 %	85 %
Especificidad	33 %	32 %	29 %	36 %	35 %	28 %	33 %	33 %	28 %
Corte Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	69 %	67 %	69 %	73 %	71 %	68 %	70 %	68 %	68 %
Especificidad	64 %	62 %	56 %	64 %	64 %	55 %	60 %	60 %	55 %
Corte Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	48 %	46 %	44 %	51 %	49 %	44 %	45 %	43 %	44 %
Especificidad	92 %	91 %	81 %	91 %	91 %	81 %	85 %	85 %	81 %
OR Cuartil 2	3,00	2,47	2,48	5,96	4,72	2,26	4,80	3,79	2,26
Valor p	0,010	0,030	0,084	5,5E-4	0,0014	0,12	0,0024	0,0060	0,12
Límite inferior de 95 % de IC	1,30	1,09	0,886	2,16	1,83	0,805	1,74	1,46	0,805
Límite superior de 95 % de IC	6,94	5,58	6,94	16,4	12,2	6,36	13,2	9,83	6,36
OR Cuartil 3	3,83	3,31	2,92	4,87	4,40	2,58	3,53	3,18	2,58
Valor p	1,3E-4	5,9E-4	0,0087	1,6E-5	4,4E-5	0,021	5,5E-4	0,0014	0,021
Límite inferior de 95 % de IC	1,92	1,67	1,31	2,38	2,16	1,15	1,73	1,56	1,15
Límite superior de 95 % de IC	7,63	6,56	6,51	9,99	8,96	5,79	7,22	6,45	5,79

OR Cuartil 4	10,5	8,21	3,47	10,6	9,79	3,30	4,85	4,44	3,30
Valor p	5,0E-7	2,8E-6	0,0027	1,8E-7	4,8E-7	0,0044	7,9E-5	2,0E-4	0,0044
Límite inferior de 95 % de IC	4,19	3,40	1,54	4,37	4,03	1,45	2,21	2,02	1,45
Límite superior de 95 % de IC	26,2	19,8	7,80	25,8	23,8	7,51	10,6	9,73	7,51

[0190] Tabla 15: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 168 horas posteriores a la recogida de la muestra y se evalúa el estado renal mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0191]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	10,4	48,2	9,56	55,6	11,3	47,8
Promedio	30,3	83,5	29,0	88,7	38,5	80,3
Desv. Est.	49,1	89,8	48,3	90,2	61,2	88,1
p (prueba t)		9,4E-6		6,4E-7		8,5E-4
Min	0,0130	0,307	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	298	438	298	438	298	438
n (Paciente)	82	67	86	63	93	56

sCr solamente

[0192]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	10,4	47,5	9,80	50,6	11,3	47,0
Promedio	31,1	82,9	29,7	88,2	39,3	78,4
Desv. Est.	49,4	91,2	48,6	91,6	61,5	89,1
p (prueba t)		1,9E-5		1,4E-6		0,0019

Min	0,0130	0,307	0,0130	0,584	0,0130	0,584
Max	298	438	298	438	298	438
n (Paciente)	83	65	87	61	93	55

UO solamente

[193]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24			48			72		
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente		Cohorte No persistente	Cohorte Persistente		Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	
Mediana	13,6	47,0		14,1	46,5		14,1	46,5	
Promedio	44,2	85,7		44,2	86,8		44,2	86,8	
Desv. Est.	63,4	97,2		63,1	98,4		63,1	98,4	
p (prueba t)		0,0033			0,0028			0,0028	
Min	0,0130	0,819		0,0130	0,819		0,0130	0,819	
Max	298	438		298	438		298	438	
n (Paciente)	111	37		112	36		112	36	
Duración de periodo de persistencia (hr)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente	sCr o UO	sCr solamente	UO solamente
AUC	0,71	0,70	0,66	0,75	0,74	0,66	0,69	0,68	0,66
SE	0,043	0,044	0,054	0,042	0,043	0,055	0,046	0,047	0,055
Valor p	1,2E-6	6,0E-6	0,0029	1,7E-9	1,6E-8	0,0037	3,7E-5	1,2E-4	0,0037
n Cohorte No persistente	82	83	111	86	87	112	93	93	112
n Cohorte Persistente	67	65	37	63	61	36	56	55	36
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56
Sensibilidad	85 %	85 %	86 %	90 %	90 %	86 %	89 %	89 %	86 %
Especificidad	33 %	33 %	29 %	36 %	36 %	29 %	33 %	33 %	29 %
Corte Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	69 %	68 %	70 %	73 %	72 %	69 %	70 %	69 %	69 %
Especificidad	65 %	64 %	57 %	66 %	66 %	56 %	61 %	61 %	56 %
Corte									

Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	46 %	45 %	46 %	49 %	48 %	47 %	45 %	42 %	47 %
Especificidad	91 %	90 %	82 %	92 %	91 %	82 %	86 %	85 %	82 %
OR Cuartil 2	2,80	2,65	2,59	5,35	5,07	2,48	4,17	4,08	2,48
Valor p	0,013	0,019	0,069	5,3E-4	8,1E-4	0,084	0,0032	0,0037	0,084
Límite inferior de 95 % de IC	1,24	1,17	0,927	2,07	1,96	0,886	1,61	1,58	0,886
Límite superior de 95 % de IC	6,32	5,99	7,25	13,8	13,1	6,94	10,8	10,6	6,94
OR Cuartil 3	4,00	3,70	3,10	5,32	4,92	2,92	3,63	3,54	2,92
Valor p	7,5E-5	1,9E-4	0,0055	4,4E-6	1,2E-5	0,0087	3,4E-4	4,7E-4	0,0087
Límite inferior de 95 % de IC	2,01	1,86	1,40	2,61	2,41	1,31	1,79	1,74	1,31
Límite superior de 95 % de IC	7,95	7,35	6,90	10,9	10,0	6,51	7,36	7,18	6,51
OR Cuartil 4	9,23	7,55	3,87	10,9	8,95	4,12	4,96	4,06	4,12
Valor p	1,8E-6	6,4E-6	0,0010	3,2E-7	1,2E-6	6,5E-4	6,8E-5	4,4E-4	6,5E-4
Límite inferior de 95 % de IC	3,71	3,14	1,72	4,37	3,70	1,82	2,26	1,86	1,82
Límite superior de 95 % de IC	23,0	18,2	8,67	27,4	21,7	9,29	10,9	8,86	9,29

Ejemplo 8. Uso de la proteína 1 similar a la quitinasa-3 para evaluar el estado renal en pacientes ingresados en la UCI: persistente en RIFLE I o F

- 5 [0194] Los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con estadio de lesión (I) o insuficiencia (F) de RIFLE se inscriben en el siguiente estudio. Se recogen muestras de sangre anticoaguladas con EDTA (10 ml) y muestras de orina (50 ml) de cada paciente en el momento de la inscripción, y cada 12 horas hasta el día 3, y a continuación cada 24 horas hasta el día 7 mientras el sujeto está hospitalizado. La proteína 1 similar a la quitinasa-3 se mide en las muestras de inscripción mediante procedimientos de inmunoensayo estándar utilizando reactivos de ensayo
- 10 disponibles comercialmente.

- 15 [0195] El estado renal se evalúa mediante los criterios RIFLE basados en la creatinina sérica, el gasto urinario o tanto la creatinina sérica como el gasto urinario. Se definen dos cohortes para representar una población "persistente" y otra "no persistente". "Persistente" indica aquellos pacientes cuyo estadio de RIFLE mínimo durante un período de 24, 48 o 72 horas es lesión (I) o insuficiencia (F) donde el periodo de persistencia puede comenzar desde el momento de la recogida de muestra hasta las 24, 48, 72, 96 o 168 horas después de la recogida de la muestra. "No persistente" indica aquellos pacientes que no son persistentes a la lesión (I) o insuficiencia (F) y cuyo estadio RIFLE mínimo durante un período de 24, 48 o 72 horas es de ausencia de lesión (RIFLE 0) o riesgo de lesión (R) donde el período de persistencia puede comenzar desde el momento de la recogida de la muestra hasta las 24, 48, 72, 96 o 168 horas después de la recogida de la muestra. Si un paciente muere después de la lesión (L) o insuficiencia (F) o recibe terapia de reemplazo renal (RRT) en cualquier momento desde la recogida de muestra hasta 24, 48, 72, 96 o 168 horas después de la recogida de muestra, el paciente se considera "persistente".
- 20

[0196] La capacidad para distinguir las cohortes "persistentes" y "no persistentes" se determina utilizando un análisis de características operativas del receptor (ROC).

5 [0197] Tabla 16: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 24 horas posteriores a la recogida de la muestra y se evalúa el estado renal mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

10

[0198]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,84	40,0	11,7	34,1	10,1	47,0
Promedio	22,5	72,8	32,2	78,4	35,3	81,4
Desv. Est.	39,0	84,4	45,0	92,4	61,6	84,3
p (prueba t)		5,4E-5		1,3E-4		1,7E-4
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	55	94	78	71	88	61

sCr solamente

15

[0199]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,92	35,3	11,7	35,3	9,80	47,5
Promedio	24,3	72,3	30,5	78,4	34,1	83,5
Desv. Est.	39,6	85,7	42,5	92,6	60,1	85,6
p (prueba t)		1,1E-4		7,5E-5		6,2E-5
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	438	338
n (Paciente)	57	91	76	72	89	59

UO solamente

[0200]

Duración del periodo de persistencia (h)	24				48				72			
	Cohorte no persistente	Cohorte persistente			Cohorte no persistente	Cohorte persistente			Cohorte no persistente	Cohorte persistente		
Mediana	14,1	70,3			14,5	95,8			15,0	95,8		
Promedio	45,4	85,2			45,5	95,4			47,6	92,5		
Desv. Est.	69,8	84,9			68,5	90,4			71,3	85,4		
P (text t)		0,0063				0,0016				0,0081		
Min	0,0130	0,819			0,0130	0,819			0,0130	0,819		
Máx	438	338			438	338			438	338		
N (paciente)	114	34			121	27			125	23		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo		sCr o UO	sCr solo	UO solo		sCr o UO	sCr solo	UO solo	
AUC	0,73	0,70	0,68		0,66	0,66	0,69		0,70	0,70	0,69	
SE	0,041	0,042	0,055		0,045	0,045	0,060		0,045	0,045	0,065	
Valor p	2,7E-8	1,7E-6	0,0012		2,4E-4	2,9E-4	0,0014		7,6E-6	5,6E-6	0,0045	
nCohorte no persistente	55	57	114		78	76	121		88	89	125	
nCohorte persistente	94	91	34		71	72	27		61	59	23	
Corte cuartil 2	3,43	3,42	3,56		3,43	3,42	3,56		3,43	3,42	3,56	
Sensibilidad	85 %	84 %	94 %		85 %	83 %	93 %		89 %	88 %	91 %	
Especificidad	42 %	39 %	31 %		33 %	33 %	29 %		34 %	34 %	28 %	
Corte cuartil 3	17,6	16,9	17,8		17,6	16,9	17,8		17,6	16,9	17,8	
Sensibilidad	64 %	63 %	71 %		63 %	62 %	74 %		69 %	69 %	74 %	
Especificidad	73 %	70 %	56 %		62 %	62 %	55 %		62 %	63 %	54 %	
Corte cuartil 4	89,0	88,4	89,4		89,0	88,4	89,4		89,0	88,4	89,4	
Sensibilidad	36 %	35 %	50 %		42 %	42 %	56 %		46 %	46 %	57 %	
Especificidad	93 %	91 %	82 %		90 %	91 %	82 %		89 %	89 %	81 %	
OR cuartil 2	4,11	3,18	7,09		2,73	2,45	5,09		3,99	3,78	4,08	
Valor p	3,9E-4	0,0031	0,0096		0,014	0,025	0,033		0,0026	0,0039	0,066	

(continuación)

	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
Límite inferior del 95 % IC	1,88	1,48	1,61	1,23	1,12	1,14	1,62	1,53	0,909
Límite superior del 95 % IC	8,97	6,87	31,2	6,05	5,36	22,6	9,84	9,32	18,3
OR cuartil 3	4,71	3,94	3,07	2,77	2,70	3,54	3,68	3,87	3,38
Valor p	3,0E-5	1,5E-4	0,0077	0,0027	0,0034	0,078	2,2E-4	1,6E-4	0,016
Límite inferior del 95 % IC	2,27	1,94	1,35	1,43	1,39	1,40	1,84	1,92	1,25
Límite superior del 95 % IC	9,74	8,01	7,01	5,38	5,25	9,01	7,37	7,80	9,14
OR cuartil 3	7,22	5,64	4,70	6,40	7,04	5,62	6,62	6,67	5,47
Valor p	4,3E-4	8,2E-4	2,5E-4	2,9E-4	2,5E-5	1,4E-4	7,9E-6	8,2E-6	3,8E-4
Límite inferior del 95 % IC	2,40	2,05	2,05	2,68	2,84	2,31	2,89	2,90	2,14
Límite superior del 95 % IC	21,7	15,5	10,8	15,3	17,5	13,7	15,2	15,3	14,0

[0201] Tabla 17: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 48 horas posteriores a la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

5

sCr o UO

[0202]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,65	43,6	9,80	46,5	9,29	55,6
Promedio	20,7	73,2	26,2	81,1	25,3	89,6
Desv. Est.	37,2	84,1	38,3	90,5	37,6	92,5
p (prueba t)		2,6E-5		4,1E-6		5,1E-8
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	54	95	73	76	82	67

10

sCr solamente

[0203]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,88	35,9	10,4	36,4	9,29	49,1
Promedio	22,7	72,8	27,5	79,4	26,4	87,9
Desv. Est.	37,9	85,3	39,0	91,5	38,4	93,8
p (prueba t)		5,6E-5		1,6E-5		2,6E-7
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	56	92	73	75	82	66

15

UO solamente

[0204]

Duración de Periodo de Persistencia	24	48	72
-------------------------------------	----	----	----

(horas)						
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	13,5	52,0	13,6	92,1	13,6	92,1
Promedio	40,9	89,0	41,3	97,6	43,7	95,7
Desv. Est.	59,7	97,1	58,7	103	62,7	101
p (prueba t)		3,6E-4		7,6E-5		5,0E-4
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	237	438	237	438	298	438
n (Paciente)	106	42	113	35	117	31

Duración de periodo de Persistencia (h)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
AUC	0,74	0,71	0,70	0,71	0,68	0,70	0,75	0,73	0,69
SE	0,040	0,042	0,051	0,042	0,044	0,054	0,041	0,042	0,057
Valor p	2,7E-9	3,1E-7	1,1E-4	8,5E-7	2,2E-5	1,6E-4	4,9E-10	3,7E-8	6,7E-4
nCohorte No persistente	54	56	106	73	73	113	82	82	117
nCohorte Persistente	95	92	42	76	75	35	67	66	31
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56
Sensibilidad	85 %	84 %	93 %	86 %	84 %	91 %	90 %	88 %	90 %
Especificidad	43 %	39 %	32 %	36 %	34 %	30 %	37 %	35 %	29 %
Corte Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	64 %	63 %	71 %	66 %	64 %	74 %	72 %	70 %	74 %
Especificidad	74 %	71 %	58 %	66 %	64 %	58 %	67 %	66 %	56 %
Corte Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	37 %	36 %	48 %	45 %	43 %	51 %	49 %	47 %	52 %
Especificidad	94 %	93 %	84 %	95 %	93 %	83 %	94 %	93 %	82 %
OR Cuartil 2	4,29	3,32	6,14	3,27	2,73	4,59	4,95	3,97	3,82
Valor p	2,6E-4	0,0023	0,0042	0,0037	0,012	0,017	5,2E-4	0,0018	0,036
Límite inferior de									

95 % de IC	1,96	1,54	1,77	1,47	1,25	1,32	2,01	1,67	1,09
Límite superior de 95 % de IC	9,39	7,18	21,3	7,27	5,99	16,0	12,2	9,44	13,4
OR Cuartil 3	5,13	4,26	3,52	3,69	3,21	3,91	5,15	4,44	3,72
Valor p	1,5E-5	7,5E-5	0,0014	1,6E-4	6,6E-4	0,0016	5,0E-6	2,7E-5	0,0036
Límite inferior de 95 % de IC	2,45	2,08	1,63	1,88	1,64	1,68	2,55	2,21	1,54
Límite superior de 95 % de IC	10,7	8,74	7,63	7,27	6,29	9,11	10,4	8,89	9,00
OR Cuartil 4	9,92	7,27	4,76	14,0	10,1	5,24	14,9	11,2	4,88
Valor p	2,8E-4	4,2E-4	1,3E-4	2,9E-6	8,2E-6	8,5E-5	2,2E-7	8,3E-7	2,5E-4
Límite inferior de 95 % de IC	2,88	2,41	2,14	4,63	3,66	2,29	5,37	4,29	2,09
Límite superior de 95 % de IC	34,2	21,9	10,6	42,2	28,0	12,0	41,6	29,3	11,4

[0205] Tabla 18: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 72 horas posteriores a la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0206]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,65	43,6	9,56	46,1	9,29	47,5
Promedio	20,7	73,2	26,3	80,3	26,2	85,0
Desv. Est.	37,2	84,1	38,5	90,3	38,4	91,9
p (prueba t)		2,6E-5		6,3E-6		7,3E-7
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	54	95	72	77	78	71

sCr solamente

[0207]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,88	35,9	10,1	35,3	9,56	46,5
Promedio	22,7	72,8	27,7	78,6	27,4	83,2
Desv. Est.	37,9	85,3	39,3	91,2	39,0	93,0
p (prueba t)		5,6E-5		2,4E-5		3,2E-6
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	56	92	72	76	78	70

UO solamente

[0208]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	14,1	41,3	14,1	46,8	14,7	41,3
Promedio	43,0	78,7	42,7	84,6	45,2	81,8
Desv. Est.	60,8	94,8	59,7	99,0	63,8	97,0
p (prueba t)		0,0063		0,0019		0,0092
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	237	438	237	438	298	438
n (Paciente)	100	48	106	42	110	38

Duración de periodo de persistencia (h)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
AUC	0,74	0,71	0,64	0,71	0,68	0,65	0,73	0,71	0,64
SE	0,040	0,042	0,050	0,042	0,043	0,052	0,042	0,043	0,054
Valor p	2,7E-9	3,1E-7	0,0041	9,2E-7	2,3E-5	0,0040	3,2E-8	1,5E-6	0,012
nCohorte No persistente	54	56	100	72	72	106	78	78	110

nCohorte Persistente	95	92	48	77	76	42	71	70	38
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56
Sensibilidad	85 %	84 %	88 %	86 %	84 %	86 %	89 %	87 %	84 %
Especificidad	43 %	39 %	31 %	36 %	35 %	29 %	37 %	36 %	28 %
Corte Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	64 %	63 %	65 %	65 %	63 %	67 %	68 %	66 %	66 %
Especificidad	74 %	71 %	57 %	65 %	64 %	57 %	65 %	64 %	55 %
Corte Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	37 %	36 %	42 %	44 %	42 %	45 %	46 %	44 %	45 %
Especificidad	94 %	93 %	83 %	94 %	93 %	83 %	94 %	92 %	82 %
OR Cuartil 2	4,29	3,32	3,14	3,39	2,84	2,48	4,66	3,80	2,09
Valor p	2,6E-4	0,0023	0,019	0,0027	0,0092	0,064	5,0E-4	0,0018	0,13
Límite inferior de 95 % de IC	1,96	1,54	1,21	1,53	1,29	0,949	1,96	1,64	0,797
Límite superior de 95 % de IC	9,39	7,18	8,17	7,54	6,22	6,48	11,1	8,78	5,50
OR Cuartil 3	5,13	4,26	2,42	3,48	3,03	2,61	3,94	3,42	2,39
Valor p	1,5E-5	7,5E-5	0,015	2,9E-4	0,0012	0,012	8,0E-5	3,6E-4	0,026
Límite inferior de 95 % de IC	2,45	2,08	1,19	1,77	1,55	1,24	1,99	1,74	1,11
Límite superior de 95 % de IC	10,7	8,74	4,93	6,83	5,93	5,51	7,79	6,73	5,16
OR Cuartil 4	9,92	7,27	3,49	13,4	9,75	4,04	12,7	9,54	3,64
Valor p	2,8E-4	4,2E-4	0,0016	4,0E-6	1,1E-5	5,5E-4	1,0E-6	3,9E-6	0,0016
Límite inferior de 95 % de IC	2,88	2,41	1,61	4,46	3,53	1,83	4,58	3,66	1,63
Límite superior de 95 % de IC	34,2	21,9	7,57	40,6	26,9	8,91	35,1	24,8	8,13

[0209] Tabla 19: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 96 horas posteriores a la recogida de la muestra y el estado renal se evalúa mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

[0210]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,65	43,6	9,56	46,1	9,29	47,5
Promedio	20,7	73,2	26,3	80,3	26,2	85,0
Desv. Est.	37,2	84,1	38,5	90,3	38,4	91,9
p (prueba t)		2,6E-5		6,3E-6		7,3E-7
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	54	95	72	77	78	71

sCr solamente

5

[0211]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,88	35,9	10,1	35,3	9,56	46,5
Promedio	22,7	72,8	27,7	78,6	27,4	83,2
Desv. Est.	37,9	85,3	39,3	91,2	39,0	93,0
p (prueba t)		5,6E-5		2,4E-5		3,2E-6
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	56	92	72	76	78	70

UO solamente

10

[0212]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	13,6	41,3	13,6	46,1	14,5	36,4

ES 2 943 579 T3

Promedio	43,2	76,9	43,2	80,6	45,8	77,6
Desv. Est.	61,4	93,4	60,5	96,9	64,6	94,6
p (prueba t)		0,0095		0,0049		0,021
Min	0,0130	0,819	0,0130	0,819	0,0130	0,819
Max	237	438	237	438	298	438
n (Paciente)	98	50	103	45	107	41

Duración de periodo de persistencia (h)	24			48			72		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
AUC	0,74	0,71	0,64	0,71	0,68	0,64	0,73	0,71	0,63
SE	0,040	0,042	0,049	0,042	0,043	0,051	0,042	0,043	0,053
Valor p	2,7E-9	3,1E-7	0,0034	9,2E-7	2,3E-5	0,0048	3,2E-8	1,5E-6	0,015
nCohorte No persistente	54	56	98	72	72	103	78	78	107
nCohorte Persistente	95	92	50	77	76	45	71	70	41
Corte Cuartil 2	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56	3,43	3,42	3,56
Sensibilidad	85 %	84 %	88 %	86 %	84 %	87 %	89 %	87 %	85 %
Especificidad	43 %	39 %	32 %	36 %	35 %	30 %	37 %	36 %	29 %
Corte Cuartil 3	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8	17,6	16,9	17,8
Sensibilidad	64 %	63 %	64 %	65 %	63 %	64 %	68 %	66 %	63 %
Especificidad	74 %	71 %	57 %	65 %	64 %	56 %	65 %	64 %	55 %
Corte Cuartil 4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4	89,0	88,4	89,4
Sensibilidad	37 %	36 %	40 %	44 %	42 %	42 %	46 %	44 %	41 %
Especificidad	94 %	93 %	83 %	94 %	93 %	83 %	94 %	92 %	81 %
OR Cuartil 2	4,29	3,32	3,39	3,39	2,84	2,80	4,66	3,80	2,38
Valor p	2,6E-4	0,0023	0,012	0,0027	0,0092	0,035	5,0E-4	0,0018	0,077
Límite inferior de 95 % de IC	1,96	1,54	1,31	1,53	1,29	1,07	1,96	1,64	0,910
Límite superior de 95 % de IC	9,39	7,18	8,80	7,54	6,22	7,29	11,1	8,78	6,22
OR Cuartil 3	5,13	4,26	2,37	3,48	3,03	2,34	3,94	3,42	2,13
Valor p	1,5E-5	7,5E-5	0,016	2,9E-4	0,0012	0,022	8,0E-5	3,6E-4	0,045

Límite inferior de 95 % de IC	2,45	2,08	1,17	1,77	1,55	1,13	1,99	1,74	1,02
Límite superior de 95 % de IC	10,7	8,74	4,79	6,83	5,93	4,82	7,79	6,73	4,47
OR Cuartil 4	9,92	7,27	3,18	13,4	9,75	3,45	12,7	9,54	3,08
Valor p	2,8E-4	4,2E-4	0,0033	4,0E-6	1,1E-5	0,0019	1,0E-6	3,9E-6	0,0052
Límite inferior de 95 % de IC	2,88	2,41	1,47	4,46	3,53	1,58	4,58	3,66	1,40
Límite superior de 95 % de IC	34,2	21,9	6,86	40,6	26,9	7,53	35,1	24,8	6,78

[0213] Tabla 20: Comparación de los niveles de marcador y el área bajo la curva ROC (AUC) en muestras de orina para las cohortes "persistentes" y "no persistentes" donde la persistencia comienza dentro de las 168 horas posteriores a la recogida de la muestra y se evalúa el estado renal mediante criterios RIFLE de creatinina sérica (sCr) solamente, gasto urinario (UO) solamente, o creatinina sérica o gasto urinario.

sCr o UO

[0214]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,65	43,6	9,80	41,3	9,29	47,0
Promedio	19,8	72,7	26,7	77,9	26,4	81,6
Desv. Est.	36,5	83,6	39,1	89,4	39,1	90,6
p (prueba t)		2,6E-5		2,0E-5		3,6E-6
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	52	97	69	80	74	75

sCr solamente

[0215]

Duración de Periodo de Persistencia (horas)	24		48		72	
	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente	Cohorte No persistente	Cohorte Persistente
Mediana	6,84	36,4	9,56	41,3	9,29	47,3

ES 2 943 579 T3

Promedio	21,4	73,0	26,5	78,4	26,3	82,9
Desv. Est.	37,1	84,9	39,0	90,1	38,8	91,8
p (prueba t)		3,6E-5		1,6E-5		2,3E-6
Min	0,0130	0,0690	0,0130	0,0690	0,0130	0,129
Max	223	438	223	438	223	438
n (Paciente)	55	93	70	78	76	72

UO solamente

[0216]

Duración del periodo de persistencia (h)	24				48				72			
	Cohorte no persistente	Cohorte persistente			Cohorte no persistente	Cohorte persistente			Cohorte no persistente	Cohorte persistente		
Mediana	13,5	46,5			13,6	46,1			13,6	41,3		
Promedio	42,1	77,7			42,6	78,8			42,8	80,7		
Desv. Est.	61,1	92,1			60,6	94,2			60,1	96,5		
P (text t)		0,0055				0,053				0,0041		
Min	0,0130	0,819			0,0130	0,819			0,0130	0,819		
Máx	237	438			237	438			237	438		
N (paciente)	96	52			99	49			102	46		
AUC	sCr o UO 0,74	sCr solo 0,72	UO solo 0,66		sCr o UO 0,69	sCr solo 0,70	UO solo 0,65		sCr o UO 0,72	sCr solo 0,72	UO solo 0,65	
SE	0,040	0,041	0,048		0,043	0,043	0,049		0,042	0,042	0,050	
Valor p	4,1E-9	6,6E-8	0,0011		5,5E-6	4,9E-6	0,0025		1,9E-7	2,6E-7	0,0032	
nCohorte no persistente	52	55	96		69	70	99		74	76	102	
nCohorte persistente	97	93	52		80	78	49		75	72	46	
Corte cuartil 2	3,43	3,42	3,56		3,43	3,42	3,56		3,43	3,42	3,56	
Sensibilidad	85 %	84 %	88 %		85 %	85 %	88 %		88 %	88 %	87 %	
Especificidad	42 %	40 %	32 %		36 %	36 %	31 %		38 %	37 %	30 %	
Corte cuartil 3	17,6	16,9	17,8		17,6	16,9	17,8		17,6	16,9	17,8	
Sensibilidad	64 %	63 %	65 %		64 %	64 %	65 %		67 %	67 %	65 %	
Especificidad	75 %	73 %	58 %		65 %	66 %	58 %		66 %	66 %	57 %	
Corte cuartil 4	89,0	88,4	89,4		89,0	88,4	89,4		89,0	88,4	89,4	
Sensibilidad	37 %	37 %	40 %		42 %	42 %	41 %		44 %	44 %	41 %	
Especificidad	96 %	95 %	83 %		94 %	94 %	83 %		93 %	93 %	82 %	
OR cuartil 2	4,01	3,47	3,66		3,22	3,06	3,27		4,46	4,08	2,91	
Valor p	4,7E-4	0,0016	0,0076		0,0035	0,0053	0,015		4,8E-4	0,0010	0,029	

(continuación)

	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
Límite inferior del 95 % IC	1,84	1,60	1,41	1,47	1,39	1,26	1,93	1,76	1,12			
Límite superior del 95 % IC	8,73	7,50	9,48	7,07	6,70	8,48	10,3	9,46	7,57			
OR cuartil 3	5,31	4,63	2,64	3,30	3,42	2,55	3,92	3,85	2,47			
Valor p	1,3E-5	3,7E-5	0,0065	5,1E-4	3,6E-4	0,0097	8,3E-5	1,1E-4	0,014			
Límite inferior del 95 % IC	2,50	2,23	1,31	1,68	1,74	1,26	1,99	1,95	1,20			
Límite superior del 95 % IC	11,3	9,58	5,33	6,46	6,73	5,20	7,74	7,60	5,09			
OR cuartil 3	14,8	9,99	3,39	12,0	12,1	3,33	10,8	11,4	3,28			
Valor p	3,4E-4	2,7E-4	0,0019	9,9E-6	9,7E-6	0,0023	4,2E-6	3,0E-6	0,0027			
Límite inferior del 95 % IC	3,38	2,90	1,57	3,99	4,01	1,54	3,93	4,10	1,51			
Límite superior del 95 % IC	64,3	34,4	7,33	36,2	36,5	7,21	29,9	31,5	7,14			

[0217] Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de las realizaciones preferidas, son de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Las modificaciones en la misma y otros usos se les ocurrirán a los expertos en la técnica.

5 [0218] Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas de los niveles de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención.

10 [0219] La presente invención que se describe de forma ilustrativa en el presente documento puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se describan específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, en cada caso del presente documento, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede sustituirse por cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones que se han empleado se utilizan como términos de descripción y no de limitación, y no existe la intención de que en el uso de dichos términos y expresiones se excluyan los equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. De este modo, debe entenderse que aunque la presente invención se ha descrito de manera específica mediante las realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la materia pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos descritos en el presente documento, y que dichas modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

20 [0220] Se exponen otras realizaciones dentro de las siguientes reivindicaciones .

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para evaluar si un sujeto con lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE se recuperará, que comprende:
5 realizar un procedimiento de ensayo configurado para detectar la proteína 1 similar a la quitinasa-3 en una muestra de orina obtenida del sujeto para proporcionar un resultado del ensayo que comprende una concentración medida de proteína 1 similar a quitinasa-3; y
evaluar si es probable que el sujeto se recupere al estadio 0 o R de RIFLE dentro de los 7 días, 72 horas, 48 horas, 24 horas o 12 horas posteriores a la obtención de la muestra en comparación con el resultado del ensayo con un
10 umbral predeterminado seleccionado entre un estudio de población, en el que se asigna al sujeto una mayor probabilidad de recuperación cuando el resultado del ensayo está por debajo del umbral, en relación con una probabilidad de recuperación asignada cuando el resultado del ensayo está por encima del umbral.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa de evaluación comprende evaluar si es probable que
15 el sujeto se recupere al estadio 0 de RIFLE.
3. Procedimiento para evaluar si un sujeto con lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE tendrá lesión renal aguda persistente, que comprende:
realizar un procedimiento de ensayo configurado para detectar la proteína 1 similar a la quitinasa-3 en una muestra
20 de orina obtenida del sujeto para proporcionar un resultado del ensayo que comprende una concentración medida de proteína 1 similar a quitinasa-3; y
evaluar si es probable que el sujeto tenga una lesión renal aguda persistente en estadio I o F de RIFLE dentro de los 7 días, 72 horas, 48 horas o 24 horas posteriores a la obtención de la muestra en comparación con el resultado del ensayo con un umbral predeterminado seleccionado entre un estudio de población,
25 en el que se asigna al sujeto una mayor probabilidad de persistencia cuando el resultado del ensayo está por encima del umbral, en relación con una probabilidad de persistencia asignada cuando el resultado del ensayo está por debajo del umbral.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicha etapa de evaluación comprende evaluar si es probable que
30 el sujeto persista en el estadio F de RIFLE.
5. Uso in vitro de la proteína 1 similar a la quitinasa-3 para evaluar si es probable que un sujeto con lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE se recupere en 7 días o persista en la lesión renal aguda en estadio I o F de RIFLE.
- 35 6. Uso in vitro de la reivindicación 5 que se realizará con un kit, comprendiendo el kit:
reactivos para realizar un ensayo configurado para detectar la proteína 1 similar a la quitinasa-3, y
un dispositivo que contiene una curva de calibración codificada para correlacionar los resultados de la realización de dicho ensayo con una concentración de proteína 1 similar a la quitinasa-3, en el que el intervalo de concentración de dicha curva de calibración comprende una concentración normal de proteína 1 similar a la quitinasa-3 y una
40 concentración umbral de proteína 1 similar a la quitinasa-3 utilizada para indicar la recuperación de una lesión renal aguda en un ser humano.