

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 834 635**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2016 PCT/CL2016/050056**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017 WO17063100**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2016 E 16854695 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2020 EP 3363347**

54 Título: **Método de detección precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes críticos utilizando factor de crecimiento de fibroblastos 23, Klotho y Eritropoyetina como biomarcadores**

30 Prioridad:

15.10.2015 CL 20153047

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

18.06.2021

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE CHILE (100.0%)
Diagonal Paraguay 265, Oficina 1403
Santiago, CL**

72 Inventor/es:

**TORO CABRERA, LUIS ALEJANDRO y
MICHEA ACEVEDO, LUIS FERNANDO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 834 635 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

Método de detección precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes críticos utilizando factor de crecimiento de fibroblastos 23, Klotho y Eritropoyetina como biomarcadores

5

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el uso de Factor de Crecimiento De Fibroblastos 23 (FGF23), Klotho (KL) y Eritropoyetina (EPO) como marcadores para la detección precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes críticamente enfermos.

10

Antecedentes

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA, o AKI por las siglas en inglés de *Acute Kidney Injury*) corresponde a la caída abrupta de la función renal observada principalmente en pacientes hospitalizados. Es una condición de alta morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados en unidades de pacientes críticos (UCI - Unidad de Cuidado Intensivo).

15

El diagnóstico de IRA actualmente se realiza de forma tardía cuando ya existe un daño significativo de la función renal, que es difícil de recuperar debido en parte a la falta actual de herramientas para el diagnóstico precoz.

20

La ausencia de diagnóstico precoz ha contribuido a la ausencia de tratamientos específicos, con la consecuente morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo.

25

Datos obtenidos en un estudio chileno muestran que la mortalidad a 1 año en pacientes ingresados a una UCI es de 8% en pacientes sin IRA, 22% en pacientes con IRA y 42% en pacientes con AKIN 3, una forma más severa de IRA. Ver Figura 1 (ver Dougnac A. Rev Med Chile 2007, Guarda E. Rev Med Cardiol 2009, Melani S. Congreso Chileno de Nefrología 2012).

30

En el arte previo, existen kits comerciales para medir la concentración en el plasma de Eritropoyetina (EPO), Klotho (KL) y Factor de Crecimiento de Fibroblastos 23 (FGF23), sin existir ningún kit que evalúe las 3 moléculas juntas. Además, hasta la fecha, estos kits no se utilizan en el estudio de pacientes con IRA.

35

Hasta la fecha, no se dispone en la práctica clínica de buenos biomarcadores para el diagnóstico de IRA, con rangos de sensibilidad y especificidad y precisión en la detección que sean útiles en el manejo de pacientes.

40

Se ha reportado que las concentraciones en orina, plasma y/o moléculas de suero tales como lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), Cistatina C, Molécula-1 de daño renal (KIM-1), entre otras, aumentaron en pacientes con IRA (Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. *Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis 2009; 54: 1012-24; Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, et al. *Urinary cystatin C is diagnostic of sepsis and acute Kidney Injury, and predicts mortality in the intensive care unit*. Crit Care 2010; 14 (3): R85; Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL, et al. *Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery*. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8 (7): 1079-1088). Sin embargo, el rendimiento de la determinación de las concentraciones de estas proteínas para diagnosticar IRA en la práctica médica es baja, con porcentajes elevados de falsos positivos y falsos negativos. Estos problemas limitan su utilidad en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IRA.

45

50

De hecho, en el mercado existen biomarcadores para insuficiencia renal aguda, incluidas moléculas con alza precoz en insuficiencia renal aguda (NGAL, KIM-1). Sin embargo, estos biomarcadores disponibles tienen baja sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de IRA (60-85%). Además, existe una demora en el rango de horas a días en la entrega de los resultados de la determinación de concentración de estas proteínas.

55

Hasta la fecha, hay escasos estudios sobre el uso de biomarcadores en condiciones clínicas reales (la mayoría de éstos en desarrollo; Ronco C, Legrand M, Goldstein SL, Hur M, Tran N, Howell EC, et al. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An International Perspective*. Blood Purif. 2014; 37 (4): 271-85). Una razón, como se mencionó anteriormente, es que la sensibilidad/especificidad encontradas en estudios clínicos y metanálisis que incluyen un gran número de pacientes han resultado ser inferior a lo propuesto originalmente. Por ejemplo, los primeros estudios de NGAL mostraron un AUC (área bajo la curva, en inglés *Area Under the Curve*) muy elevada, con utilidad clínica. Sin embargo, estudios de mayor número de pacientes han demostrado que el AUC es significativamente inferior en condiciones reales (Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. *Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis 2009; 54: 1012-1024). Además, hasta la fecha no existe ningún estudio clínico de calidad adecuada para evaluar la utilidad del biomarcador en la determinación del uso de una terapia específica para pacientes críticos (Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. *Biological Markers of acute kidney injury*. J Am Soc Nephrol. 2011; 22: 810-20).

60

65

- 5 En la publicación de patente US2011/0059537 A1, se protege un método para determinar si un sujeto tiene riesgo de IRA basado en la detección de niveles de al menos dos de las siguientes moléculas como indicadores: MPO, PAI-1, MIP-1 α , β MIP-1, EGF, MCP-1, G-CSF, FRACT, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, TNFa, sICAM y sVCAM.
- 10 En la publicación de patente WO2012068545 A1, se protege un método para determinar si un sujeto tiene riesgo de IRA basado en la detección de la concentración urinaria de dos proteínas, NGAL y KIM-1.
- 15 En la publicación de patente US20140038203 A1, se protege cualquier aumento en la orina de 15 marcadores o la disminución de 1 entre 4 marcadores para la detección de IRA.
- 20 En la publicación de patente WO2012094658, se divulgan métodos y composiciones para la supervisión, diagnóstico, pronóstico y determinación de los regímenes de tratamiento en sujetos que sufren o se sospecha que tienen una lesión renal. En particular, la invención se refiere al uso de un uno o más ensayos configurados para detectar un marcador de lesión renal seleccionado del grupo que consiste de factor de crecimiento similar al EGF unido a pro-heparina, tenascina C, proteína relacionada con angiopoyetina 4, factor de crecimiento de fibroblastos 19, factor de crecimiento de fibroblastos 21, factor de crecimiento unido a heparina 1, proteína relacionada con angiopoyetina 6, pro-epiregulina, pro-betacelulina, anfingulina, angiogenina, trombospondina-2 y cadena de colágeno alfa-1 (XVIII) como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en las lesiones renales.
- 25 En la publicación de patente WO2010091233, la invención se relaciona con métodos y composiciones para la supervisión, diagnóstico, pronóstico y determinación de los regímenes de tratamiento en sujetos que sufren o se sospecha que tienen una lesión renal. En particular, la invención se relaciona con la utilización de ensayos que detectan uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en receptor específico del producto final de glicosilación avanzada soluble, proteína bactericida que incrementa la permeabilidad, interleucina 12, factor de crecimiento de fibroblastos 23, proteína C dependiente de vitamina K y proteína intestinal de unión a ácidos grasos como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en las lesiones renales.
- 30 En la publicación de patente WO2010048347, la invención se relaciona con métodos y composiciones para la supervisión, diagnóstico, pronóstico y determinación de los regímenes de tratamiento en sujetos que sufren o se sospecha que tienen una lesión renal. En particular, la invención se relaciona con la utilización de ensayos que detectan uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en antígeno CD44 soluble, angiopoyetina 1, receptor de angiopoyetina 1 soluble, quimioquina con motivo C-X-C 5, endoglina soluble, transductor de señal de calcio soluble asociado a tumor 1, eritropoyetina, fractalquina soluble, hemo oxigenasa-1, receptor de interleucina 1 tipo II soluble, subunidad alfa del receptor de interleucina 6 soluble, linfotactina, linfotoxina-alfa, estromelina 1, quimioquina con motivo C-C 22, quimioquina con motivo C-C 5 y trombospondina-1 como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en las lesiones renales.
- 35 La publicación científica de Current Opinion in Nephrology & Hypertension: Julio 2013 - Volume 22 - Issue 4 - p 397-404, "*FGF23 and Klotho in chronic kidney disease*" de Olauson, H et al, muestra alteraciones patológicas de FGF23-Klotho en enfermedades renales crónicas y sugiere a ambas moléculas como biomarcadores clínicos que pueden proporcionar estrategias novedosas para aliviar el riesgo cardiovascular y una progresión lenta de la enfermedad renal crónicas.
- 40 En la publicación científica "*Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study*", de Pavik I et al, recibida el 5 de Abril de 2012 y aceptada el 2 de Agosto de 2012, en Oxford Journals Medicine & Health Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 28, Issue 2, páginas 352-359, se enseña que los niveles de Klotho y 1,25-dihidroxi vitamina D3 (1,25D) decrecen linealmente mientras el nivel de FGF23 aumenta en etapas tempranas y el nivel de la hormona paratiroidea (PTH) se incrementa en etapas más avanzadas de la enfermedad renal crónica.
- 45 En el artículo científico, "*FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player?*" de M. Shawkat Razzaque, publicado en American Journal of Physiology - Renal Physiology el 1 de marzo de 2009, Vol. 296, No. 3, F470-F476, se muestra que la detección de niveles circulantes de FGF23 es una herramienta importante para determinar las causas de enfermedades a asociadas con metabolismo anormal de iones metálicos. También indica que el nivel sérico de pre-tratamiento de FGF23 es un buen predictor de la efectividad de la terapia con vitamina D en pacientes con diálisis y que los niveles circulantes de FGF23 pueden además ser un marcador útil para predecir el desarrollo de hipertiroidismo refractario (40). Se propone que FGF23 es un biomarcador importante de mortalidad temprana en paciente con enfermedad renal, incluidos pacientes cuyos niveles de FGF23 aumentan antes de desarrollar hiperfosfatemia. Se sugiere el valor de FGF23 en diagnóstico, pronóstico y terapia. De manera similar, se proporciona evidencia genética recopilada sobre la relevancia *in vivo* de Klotho para regular la homeostasis sistémica de fosfato mediada por FGF23. Además, se observa que las funciones mediadas por FGF23 son principalmente dependientes de Klotho.
- 50 En la publicación científica "*Klotho and kidney disease*" de Ming-Chang H et al, (disponible en PMC desde el 30 de noviembre al 1 de noviembre de 2011 y publicado en J Nephrol, Nov-Dic 2010; 23 (Suppl 16): S136—S144), se señala
- 55
- 60
- 65

que Klotho es un biomarcador muy sensible de funciones renales dañadas y además juega un rol patogénico en la enfermedad renal. De hecho, se indica que Klotho es una molécula clave en una amplia variedad de enfermedades renales y tiene un gran potencial como biomarcador de diagnóstico y pronóstico así como también como terapia de reemplazo.

5 En el artículo científico publicado en la revista *Kidney International* (2010) (volumen 78, No. 1208-1210, "*Klotho in acute kidney injury: biomarker, therapy, or a bit of both?*" por Aiello S et al), se menciona que el diagnóstico de insuficiencia renal aguda (IRA) se basa en un incremento de creatinina sérica o una disminución en la cantidad de orina. Sin embargo, para que el tratamiento de IRA sea efectivo debe comenzar muy pronto después de la lesión,
10 mucho antes del aumento en la concentración de creatinina sérica. De esta manera, se necesitan marcadores biológicos realmente sensibles de daño tubular en IRA y se propone que Klotho podría ser un biomarcador y un objetivo terapéutico de IRA inducida por isquemia.

15 En el artículo científico publicado en la revista *Nature Reviews Nephrology* (volumen 8, 423-429, Julio 2012), "*Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury*" de Ming-Chang Hu & Orson W. Moe, se indica que Klotho es una proteína transmembrana de único paso que se expresa fuertemente en los riñones, que se conoce como una proteína co-receptora del factor de crecimiento de fibroblastos 23. Además, se indica que la deficiencia de Klotho es un evento temprano en la insuficiencia renal aguda (IRA) y un factor patogénico que exacerba el daño renal agudo que contribuye a resultados a largo plazo. La recuperación por suplementación exógena o estimulación de Klotho
20 endógeno puede prevenir o minimizar la lesión, promoviendo la recuperación y suprimiendo la fibrosis para mejorar el desarrollo de la enfermedad renal crónica. Luego, se propone a Klotho como un candidato altamente prometedor, ya sea como biomarcador o como agente terapéutico para la IRA.

25 Yong-Jun Liu et al. (*Int J Clin Exp Med* 8 (5): 7351-7358, 2015) divulga el Klotho (KI) sérico, particularmente el indicador de puntuación SCr/Ki (es decir, creatina sérica dividida por klotho sérico) como biomarcador para el diagnóstico de IRA. Las mediciones se realizan mediante ELISA.

30 Sobre la base de esta evidencia, es claro que aunque se han divulgado varios métodos para la detección de IRA o enfermedades renales, ninguno de estos documentos comunica la medición de las tres moléculas juntas (concentración plasmática), de los tres marcadores propuestos en la presente invención.

Sumario de la invención

35 Como se muestra en los ejemplos incluidos a continuación, el uso de FGF23, Klotho y EPO como biomarcadores ha demostrado un aumento temprano, con alta sensibilidad (cercana al 100%), con una precisión superior al 90% para detectar IRA.

40 Los ejemplos también demuestran que las mediciones de concentración plasmática de FGF23, Klotho y EPO son predictores pronósticos de mortalidad de los pacientes. Los pacientes con niveles elevados de FGF23 o niveles disminuidos de Klotho tienen un aumento de la mortalidad a 30 días en comparación con aquellos con niveles en rangos normales (mortalidad: 22% frente a 0%). Este comportamiento no ha sido observado en ninguno de los otros biomarcadores estudiados hasta la fecha.

45 En la sección de ejemplos, se proporcionan datos que demuestran que los niveles plasmáticos de FGF23, EPO y Klotho son predictores de la detección de IRA, de la gravedad de IRA y del riesgo de muerte del paciente. El rendimiento de la medición de los tres biomarcadores tomados en conjunto es superior al rendimiento de los biomarcadores disponibles en la actualidad.

50 Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de Factor de Crecimiento De fibroblastos 23 (FGF23), Klotho y Eritropoyetina (EPO) como biomarcadores de insuficiencia renal aguda (IRA):

En donde las medidas se obtienen por técnica ELISA,

en donde se mide el siguiente indicador:

$$55 \quad \left(\frac{[FGF23] \times [EPO]}{[Klotho]} \right)$$

60 en donde [X]_p se define como el nivel plasmático de una molécula específica (X), que incluye el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), Klotho (KL) o eritropoyetina (EPO), en donde si el valor del indicador es igual o mayor que un punto de corte, el indicador permite la identificación de pacientes con IRA, pero si el valor del indicador es menor que el punto de corte, entonces la probabilidad de presencia o desarrollo de IRA es baja.

65 En una realización particular de la invención, los biomarcadores se utilizan para detectar insuficiencia renal aguda en pacientes críticamente enfermos.

Breve descripción de las figuras

5 La Figura 1 muestra la letalidad promedio de IRA y AKIN3 (forma grave), en comparación con otras enfermedades de alta morbilidad y mortalidad como la sepsis (infección grave) y el infarto de miocardio (IAM).

La Figura 2 muestra la respuesta tardía al aumento de creatinina (método actual para detectar IRA), en comparación con la disminución de la función renal (TFG). (Adaptado de: Star RA *Treatment of acute renal failure*. *Kidney Int* 1998; 54: 1817-1831).

10 La Figura 3 muestra un algoritmo para la medición e implementación de la presente invención. En resumen, se obtendrán muestras de sangre y orina de los pacientes ingresados en UCI para medir biomarcadores (FGF23, Klotho, EPO) y cálculo de indicadores combinados. Luego, de acuerdo con los resultados, se calculará el riesgo de presencia/desarrollo de IRA y, de acuerdo con este riesgo, se entregarán recomendaciones clínicas específicas al médico responsable del paciente.

15 Las Figuras 4A-4N muestra los resultados de las mediciones de los niveles plasmáticos de FGF23 x EPO / Klotho (A-B), FGF23 (C-D), EPO (E-F), Klotho (G-H), EPO / Klotho (I-J), FGF23 x EPO (K-L) y EPO/Klotho (M-N), según presencia/ausencia de IRA y gravedad de la IRA. Estos datos muestran que los parámetros combinados aumentan significativamente en pacientes con IRA, con un aumento proporcional a la gravedad de la lesión renal.

20 Las Figuras 5A-5E muestran la curva ROC, la sensibilidad y especificidad de FGF23 (A), FGF23 / Klotho (B), FGF23 x EPO (C), EPO / Klotho (D) y FGF23 x EPO / Klotho (E) para detectar la presencia/desarrollo de IRA en pacientes críticos, al momento de ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos. Las Figuras 5A-5D se muestran aquí como ejemplos comparativos.

25 La Figura 6 muestra la curva de supervivencia global de pacientes críticos con sepsis, estratificada con niveles altos o bajos del parámetro combinado durante los primeros 30 días de ingreso hospitalario. Encontramos que niveles altos del parámetro combinado se asocian con un aumento de la mortalidad a los 30 días.

30 Descripción detallada de la invención

Los biomarcadores de la presente invención se pueden aplicar en pacientes críticamente enfermos ingresados en la UCI debido a una enfermedad grave (infecciones graves, quemaduras graves, post cirugías de alta complejidad, infarto cerebral, etc.). Estos pacientes se someten a extracción de muestras de sangre venosa.

35 Una vez realizada la extracción de muestras de sangre mediante un procedimiento estándar aplicable a este tipo de pacientes, la muestra será trasladada a un laboratorio clínico o de investigación, donde se realiza la extracción de plasma. De esta manera, las muestras pueden analizarse mediante la técnica ELISA (por sus siglas en inglés, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) para determinar los niveles plasmáticos de FGF23, Klotho y Eritropoyetina. Dichos niveles pueden estar disponibles durante las primeras horas posteriores al ingreso del paciente.

40 Los niveles plasmáticos (en adelante, denominados solo como niveles) así obtenidos se incorporan en el siguiente indicador para determinar la probabilidad de desarrollar IRA:

$$(([\text{FGF23}]_p \times [\text{EPO}]_p) / [\text{Klotho}]_p)$$
 donde $[X]_p$ se define como el nivel plasmático de una molécula específica (X), que incluye el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), Klotho y Eritropoyetina (EPO).

45 Si el valor del indicador es mayor o igual a un punto de corte (10U), existe una alta probabilidad de presencia/desarrollo de IRA, lo que puede permitir realizar terapias específicas para el manejo/prevenición de IRA. Si el valor del indicador es menor que el punto de corte, la probabilidad de presencia/desarrollo de IRA es baja y los pacientes solo requerirían terapias estándar.

50 Las Figuras 5A-5N muestran el análisis ROC (por sus siglas en inglés, Receiver Operating Characteristic) obtenido por los inventores, que determina la sensibilidad y especificidad del indicador. Estos resultados muestran que los parámetros combinados tienen una alta sensibilidad y especificidad para predecir la presencia/desarrollo de IRA. Las Figuras 5A-5D se divulgan en este documento como ejemplos comparativos.

55 Los parámetros combinados también determinan si el paciente tiene alta o baja probabilidad de requerir fármacos vasoactivos (medicamentos que se administran a pacientes con presión arterial muy baja para normalizarla) o diálisis durante la hospitalización. Además, el análisis de supervivencia indica que los pacientes con niveles altos del parámetro combinador tienen una mayor mortalidad en comparación con aquellos con niveles más bajos, como se representa en el análisis de Kaplan-Meier (Figura 6).

60 Estos datos estarían disponibles durante las primeras horas del paciente, por lo que se podrían definir con antelación las medidas a tomar para prevenir el desarrollo de daño renal en pacientes con alto riesgo de presencia/desarrollo de IRA.

En la siguiente sección, presentamos 3 ejemplos donde el parámetro podría ser útil.

EJEMPLO 1:

5 Características del paciente: Paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos procedente del servicio de urgencias u hospitalizado en una unidad no crítica, con diagnóstico de sepsis grave/shock séptico, politraumatismo o síndrome coronario agudo (patologías con mayor riesgo de desarrollar IRA).

Momento de toma de muestra: Al ingresar al hospital se tomará una muestra de sangre venosa y orina.

10 Procesamiento de la muestra: Extracción de plasma y medición de la concentración de FGF23, Klotho y Eritropoyetina, para obtener resultados en pocas horas.

15 Análisis de resultados: Determinación de niveles plasmáticos y resultados de indicadores combinados, es decir, 1 = (valor FGF23 x valor EPO), 2 = (valor FGF23 / valor Klotho), 3 = (valor EPO / valor Klotho) y 4 = ((Valor FGF23 x valor EPO) / valor Klotho). El resultado se utilizaría para determinar una recomendación de tratamiento, basada en el valor del indicador (mayor o menor que 10U). Los indicadores 1 a 3 se muestran aquí como ejemplos comparativos.

20 Acciones posibles: 1) Indicador de valor inferior a 10U (punto de corte): mantener la terapia estándar sin agregar soluciones cristaloides, sin restricción de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. 2) Valor indicador mayor o igual a 10U: mantener la terapia estándar, agregar soluciones cristaloides, restringir el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos y, opcionalmente, realizar diálisis de emergencia temprana.

Reevaluación de paciente: Toma de muestras de sangre a las 24 y 48 horas, con reevaluación del valor del indicador y redefinir las conductas a seguir.

25

EJEMPLO 2

Características del paciente: Paciente hospitalizado en unidad no crítica, con diagnóstico de sepsis grave, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica, procedente del Servicio de Urgencias.

30 Momento de toma de muestra: Al ingresar al hospital se realizará una extracción de muestra de sangre venosa y orina.

Procesamiento de la muestra: Extracción de plasma y medición de la concentración de FGF23, Klotho y Eritropoyetina, para obtener resultados en pocas horas.

35 Análisis de resultados: Determinación de niveles plasmáticos y resultados de indicadores combinados, es decir, 1 = (valor FGF23 x valor EPO), 2 = (valor FGF23 / valor Klotho), 3 = (valor EPO / valor Klotho) y 4 = ((Valor FGF23 x valor EPO) / valor Klotho). El resultado se utilizaría para determinar una recomendación de tratamiento, basado en el valor del indicador (mayor o menor que 10U). Los indicadores 1 a 3 se muestran aquí como ejemplos comparativos.

40 Acciones posibles: 1) Indicador de valor inferior a 10U (punto de corte): mantener la terapia estándar sin agregar soluciones cristaloides, sin restricción de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. 2) Valor del indicador mayor o igual a 10U: considerar el traslado a la unidad de cuidados intensivos probablemente debido a la mala evolución médica, agregar soluciones cristaloides, restringir el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos y, opcionalmente, realizar diálisis de emergencia temprana.

45

Reevaluación del paciente: Extracción de muestras de sangre a las 24 y 48 horas, con reevaluación del valor del indicador y redefinición de comportamientos a seguir.

EJEMPLO 3

50

Características del paciente: Paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos tras cirugía de mediana o alta complejidad (cirugía cardíaca, cirugía vascular, cirugía abdominal, neurocirugía).

Momento de toma de muestra: Después de la admisión a la UCI, se toma una muestra de sangre venosa y orina.

55 Análisis de resultados: Determinación de niveles plasmáticos y resultados de indicadores combinados, como se menciona en el Ejemplo 1. El resultado se utilizaría para determinar una recomendación de tratamiento, basada en el valor del indicador (mayor o menor a 10U).

60 Acciones posibles: 1) Valor del indicador por debajo del punto de corte: mantener la terapia estándar sin agregar soluciones cristaloides, sin restricción de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. 2) Valor del indicador superior o igual al punto de corte: mantener la terapia estándar, agregar soluciones cristaloides, restringir el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos y, opcionalmente, realizar diálisis de emergencia temprana.

65 Reevaluación del paciente: Tomar nuevas muestras de sangre a las 24 y 48 horas, con reevaluación del valor del indicador y redefinir las de conductas a seguir.

REIVINDICACIONES

1. Uso de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), Klotho y Eritropoyetina (EPO) como biomarcadores de insuficiencia renal aguda (IRA):

5 En donde las medidas se obtienen por técnica ELISA,
en donde se mide el siguiente indicador:

$$(([\text{FGF23}] \text{ p} \times [\text{EPO}] \text{ p}) / [\text{Klotho}] \text{ p})$$

10 en donde [X]p se define como el nivel plasmático de una molécula específica (X), que incluye el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), Klotho (KL) o eritropoyetina (EPO),
15 en donde si el valor del indicador es igual o mayor que un punto de corte, el indicador permite la identificación de pacientes con IRA, pero si el valor del indicador es menor que el punto de corte, entonces la probabilidad de presencia o desarrollo de IRA es baja.

2. El uso de la reivindicación 1 como biomarcador para insuficiencia renal aguda en pacientes críticamente enfermos.

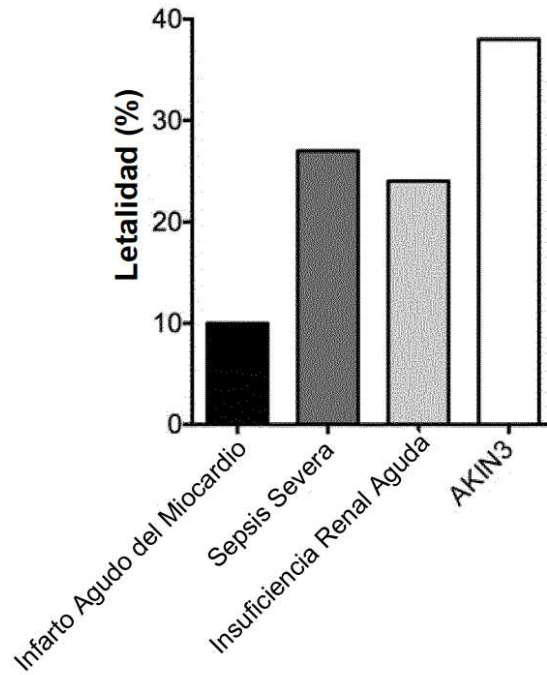


FIGURA 1

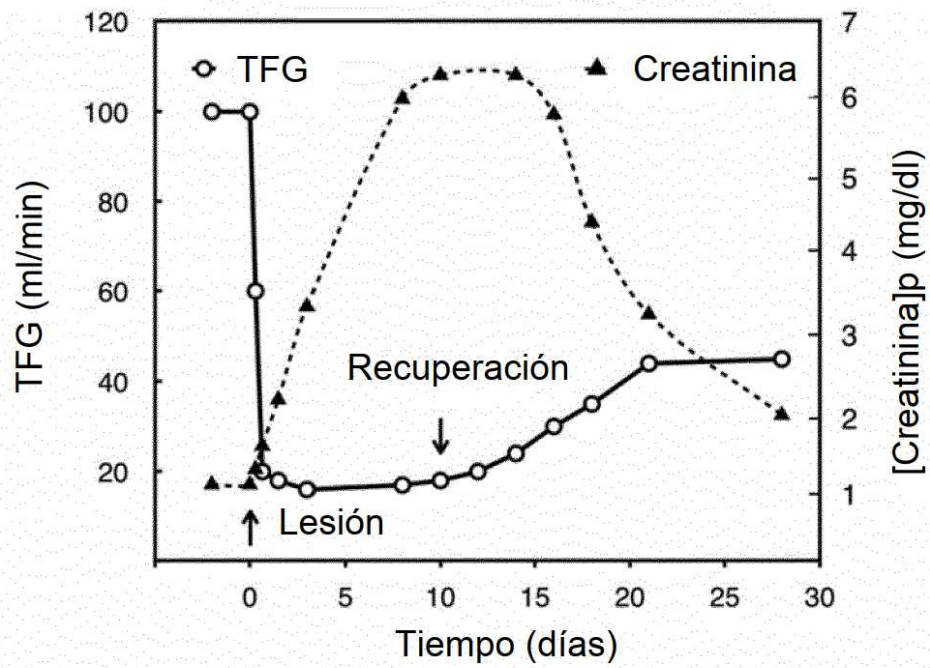


FIGURA 2

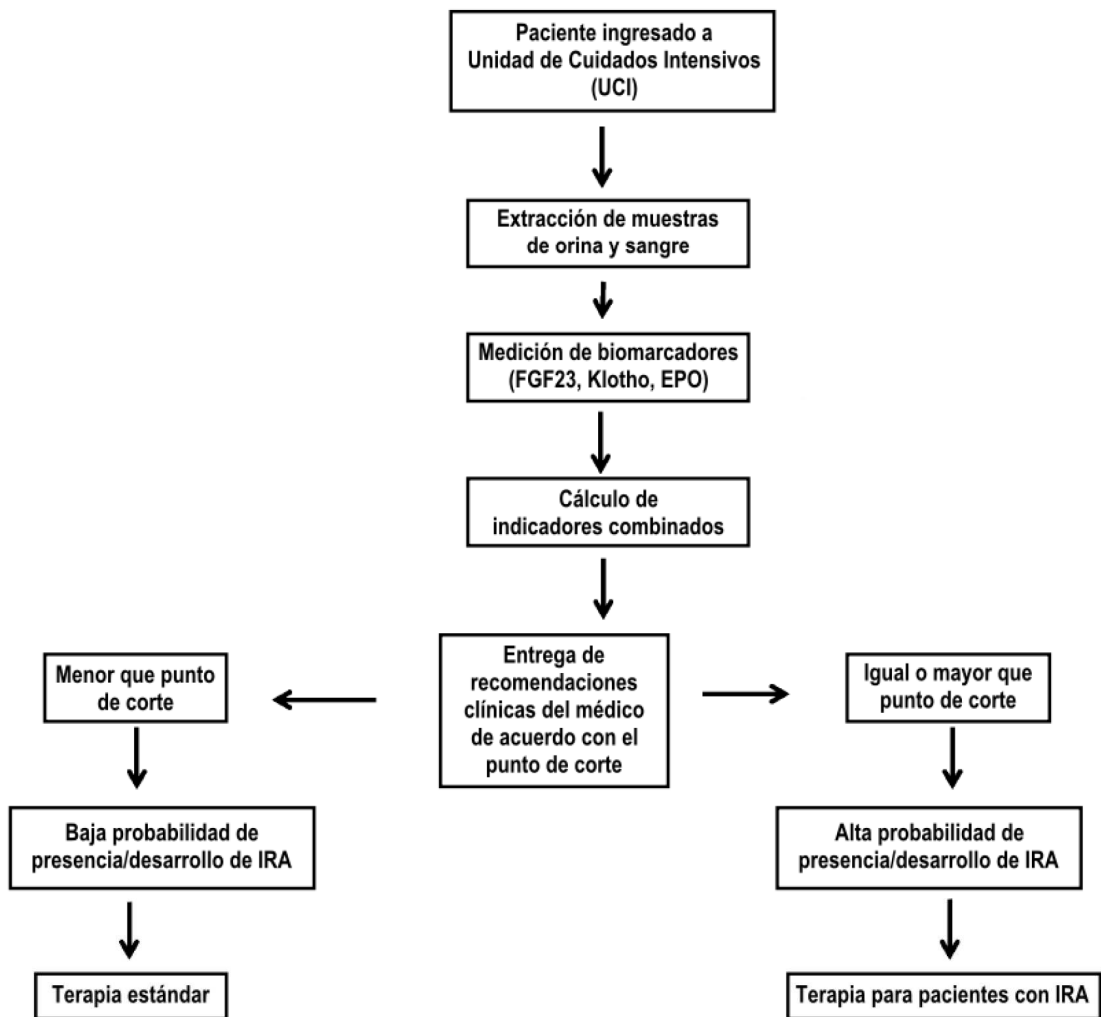


FIGURA 3

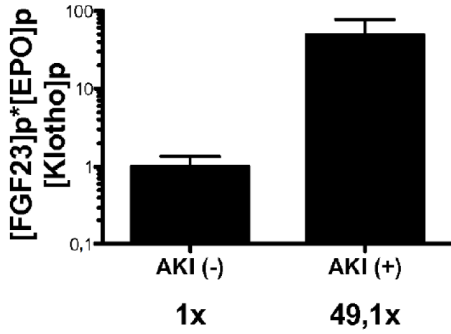


FIGURA 4A

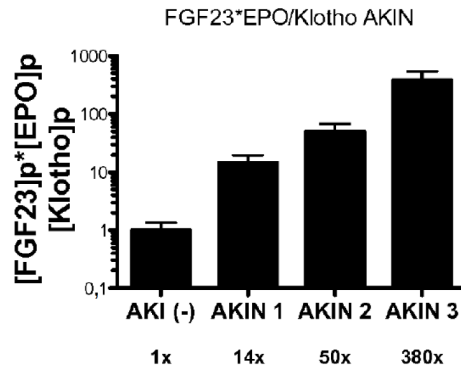


FIGURA 4B

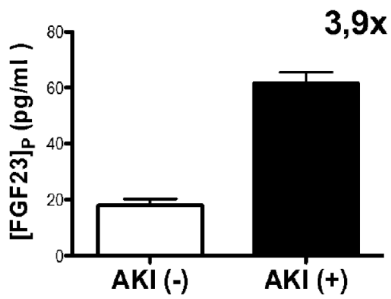


FIGURA 4C

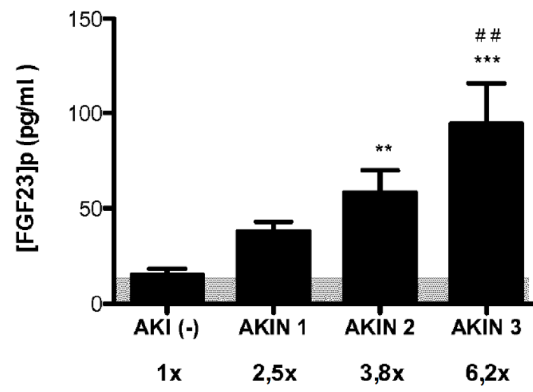


FIGURA 4D

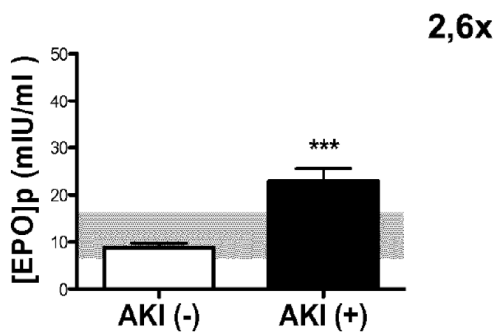


FIGURA 4E

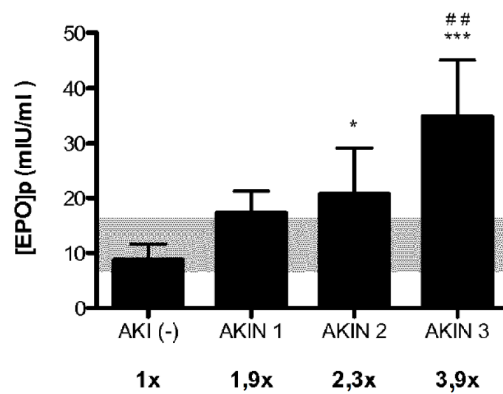


FIGURA 4F

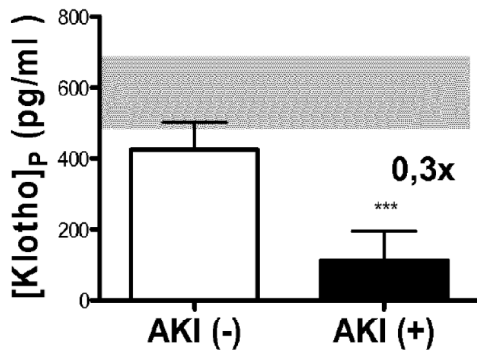


FIGURA 4G

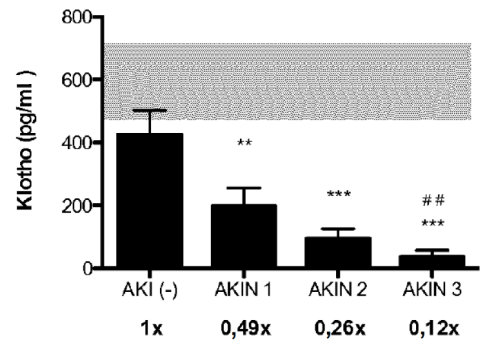


FIGURA 4H

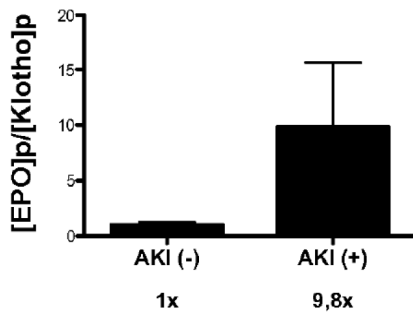


FIGURA 4I

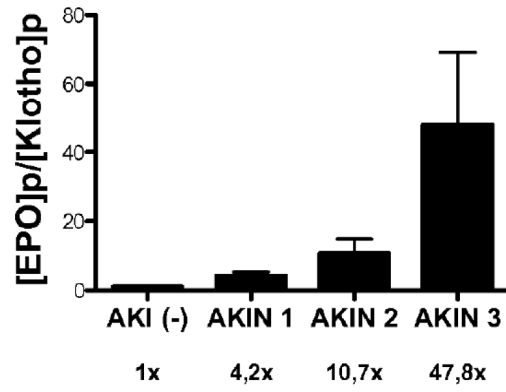


FIGURA 4J

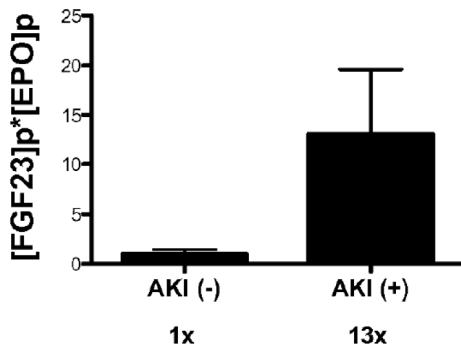


FIGURA 4K

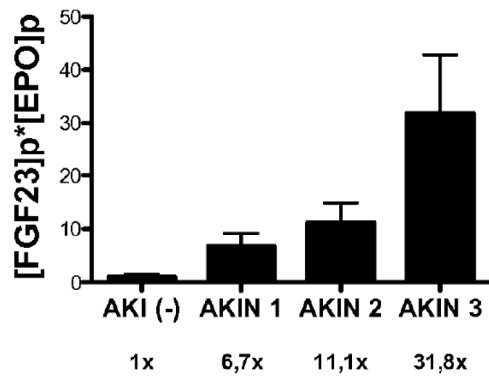


FIGURA 4L

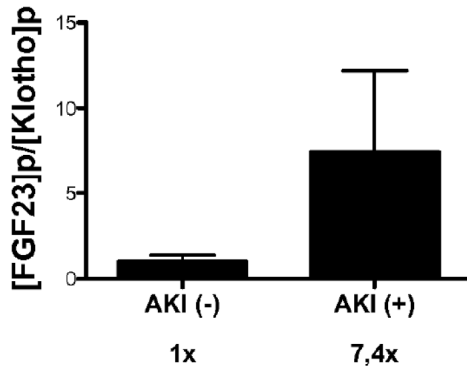


FIGURA 4M

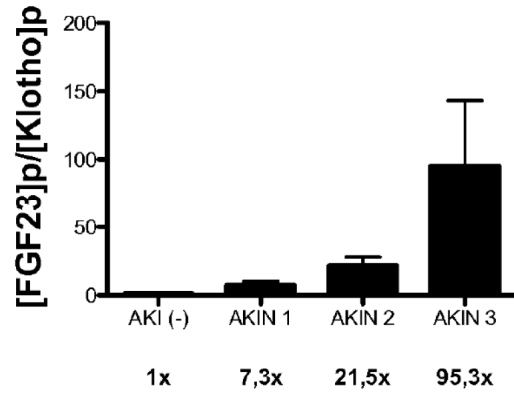


FIGURA 4N

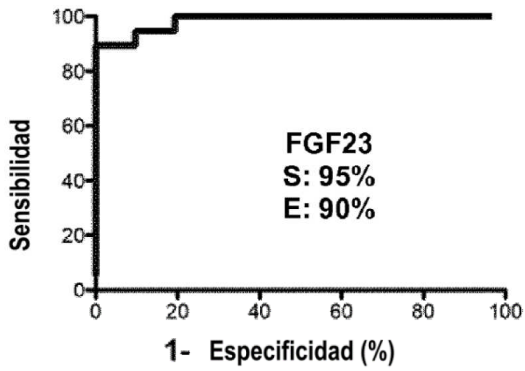


FIGURA 5A

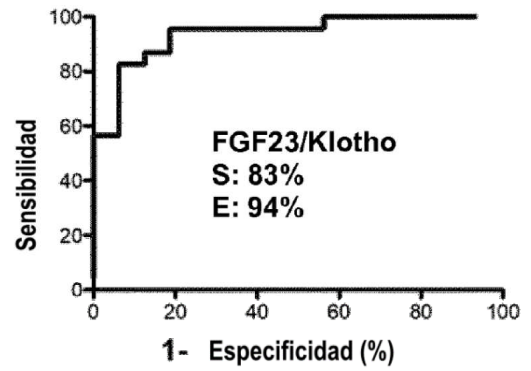


FIGURA 5B

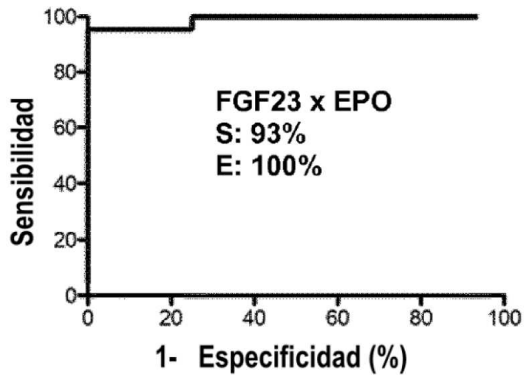


FIGURA 5C

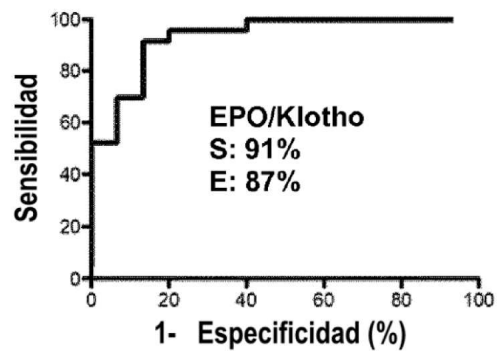


FIGURA 5D

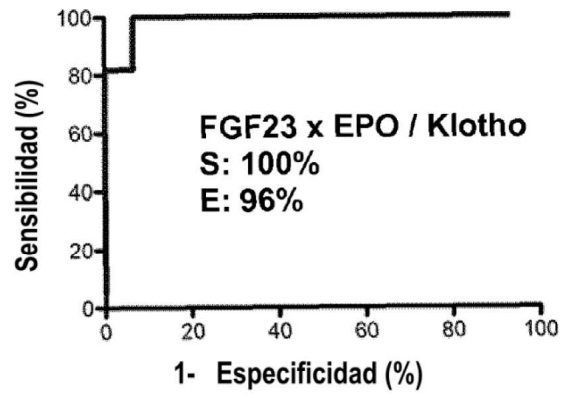


FIGURA 5E

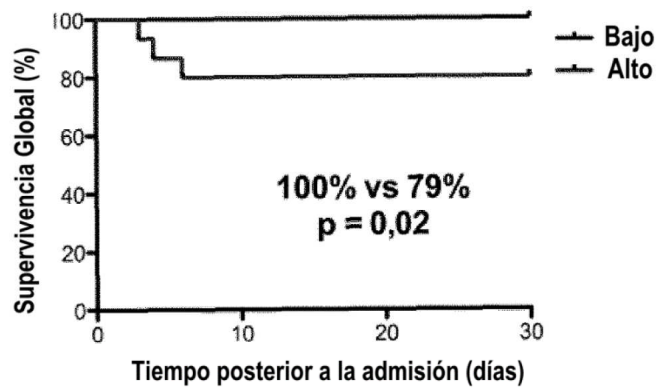


FIGURA 6