

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 955**

51 Int. Cl.:

G01N 33/566 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

C40B 30/04 (2006.01)

C40B 60/12 (2006.01)

G01N 33/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2014** **PCT/US2014/011830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014** **WO14113558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2014** **E 14740960 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 2946211**

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

30 Prioridad:

17.01.2013 US 201361753723 P

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

17.09.2018

73 Titular/es:

ASTUTE MEDICAL, INC. (100.0%)
Blg 2 R. 645 3550 General Atomics Court
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 681 955 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

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

5 Antecedentes de la invención

El siguiente análisis de los antecedentes de la invención se ofrece únicamente para ayudar al lector a entender la invención y no se admite que describa o constituya la técnica anterior de la presente invención.

- 10 El riñón es el responsable de la excreción de agua y solutos del organismo. Entre sus funciones se incluye el mantenimiento del equilibrio ácido-base, la regulación de las concentraciones de electrolitos, el control del volumen de sangre y la regulación de la presión arterial. Como tal, la pérdida de la función renal por lesión y/o enfermedad da como resultado una morbilidad y mortalidad sustancial. En Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830, se proporciona un análisis detallado de lesiones renales. La
- 15 enfermedad y/o lesión renal puede ser aguda o crónica. La enfermedad aguda y crónica renal se describe en la siguiente bibliografía (from Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed, McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815, "Acute renal failure is worsening of renal function over hours to days, resulting in the retention of nitrogenous wastes (such as urea nitrogen) and creatinine in the blood. Retention of these substances is called azotemia. Chronic renal failure (chronic kidney disease) results from an abnormal loss of renal function over months
- 20 to years".

- La insuficiencia renal aguda (IRA, también conocida como lesión renal aguda o LRA) es una reducción brusca (típicamente detectada en aproximadamente 48 horas a 1 semana) en la filtración glomerular. Esta pérdida de capacidad de filtración provoca la retención de productos de desecho nitrogenados (urea y creatinina) y no
- 25 nitrogenados que normalmente se excretan por el riñón, una reducción en la producción de orina o ambas cosas. Se informa que la IRA complica aproximadamente el 5 % de los ingresos hospitalarios, el 4-15 % de las cirugías de derivación cardiopulmonar y hasta el 30 % de los ingresos en cuidados intensivos. En cuanto a su etiología, la IRA puede clasificarse como prerrenal, renal intrínseca o postrenal. La enfermedad renal intrínseca puede dividirse además en anomalías glomerulares, tubulares, intersticiales y vasculares. En la siguiente tabla, que está adaptada
- 30 del Merck Manual, 17ª edición, capítulo 222, se describen las principales causas de la IRA,

Tipo	Factores de Riesgo
Prerrenal	
Reducción del volumen del LEC	Diuresis excesiva, hemorragia, pérdidas GI, pérdida de líquido intravascular en el espacio extravascular (debido a ascitis, peritonitis, pancreatitis o quemaduras), pérdida de piel y membranas mucosas, estados renales de eliminación de sales y agua
Gasto cardíaco bajo	Cardiomiopatía, IM, taponamiento cardíaco, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, ventilación mecánica con presión positiva
Baja resistencia vascular sistémica	Choque séptico, insuficiencia hepática, fármacos antihipertensivos
Aumento de la resistencia vascular renal	AINE (antiinflamatorios no esteroideos), ciclosporinas, tacrolimus, hipercalcemia, anafilaxis, anestésicos, obstrucción de la arteria renal, trombosis de la vena renal, septicemia, síndrome hepatorenal
Disminución del tono arteriolar eferente (que conduce a una disminución de la TFG por la reducción de la presión transcápilar glomerular, especialmente en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal)	Inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o bloqueadores del receptor de angiotensina II
Renal intrínseca	

Tipo	Factores de Riesgo
Prerrenal	
Lesión tubular aguda	Isquemia (estado prerrenal prolongado o grave): cirugía, hemorragia, obstrucción arterial o venosa; Toxinas: AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglicósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos, estreptozotocina
Glomerulonefritis aguda	Asociados a AACN (anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos) : glomerulonefritis crescética, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener; glomerulonefritis mediada por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG): síndrome de Goodpasture; complejo inmunológico: glomerulonefritis lúpica, glomerulonefritis postinfecciosa, glomerulonefritis crioglobulinémica
Nefritis tubulointersticial aguda	Reacción a fármacos (por ejemplo, β -lactámicos, AINE, sulfonamidas, ciprofloxacina, diuréticos tiazídicos, furosemida, fenitoína, alopurinol, pielonefritis, necrosis papilar
Nefropatía vascular aguda	Vasculitis, hipertensión maligna, microangiopatías trombóticas, esclerodermia, ateroembolismo
Enfermedades infiltrativas	Linfoma, sarcoidosis, leucemia
Postrenal	
Precipitación tubular	Ácido úrico (lisis tumoral), ingestión de sulfonamidas, triamtereno, aciclovir, indinavir, metotrexato, etilenglicol, proteína del mieloma, mioglobina
Obstrucción ureteral	Intrínsecos: cálculos, coágulos, tejido renal desprendido, bola de hongo, edema, cáncer, defectos congénitos; Extrínsecos: neoplasia, fibrosis retroperitoneal, traumatismo ureteral durante cirugía o lesión de alto impacto
Obstrucción de la vejiga	Mecánicos: hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, estenosis uretrales, fimosis, parafimosis, válvulas uretrales, catéter urinario obstruido permanente; Neurogénicos: fármacos anticolinérgicos, lesión de neuronas motoras superiores o inferiores

En el caso de IRA isquémica, el desarrollo de la enfermedad puede dividirse en cuatro fases. Durante una fase de inicio, que dura de horas a días, la perfusión reducida del riñón evoluciona hacia una lesión. La infiltración glomerular se reduce, el flujo del filtrado se reduce debido a residuos dentro de los túbulos, y se produce una retroextravasación de filtrado a través del epitelio lesionado. Durante esta fase, la lesión renal puede estar mediada por reperusión del riñón. A la fase de inicio la sigue una fase de extensión que se caracteriza por una lesión e inflamación isquémica continua y puede implicar daño endotelial y congestión vascular. Durante la fase de mantenimiento, que dura de 1 a 2 semanas, se produce una lesión de células renales, y la filtración glomerular y la producción de orina alcanzan un mínimo. Puede seguir una fase de recuperación en la que el epitelio renal se repara y la TFG se recupera gradualmente. A pesar de esto, la tasa de supervivencia de los sujetos con IRA puede ser tan baja como de aproximadamente 60 %.

La lesión renal aguda causada por agentes de radiocontraste (también denominados medios de contraste) y otras nefrotoxinas tales como ciclosporina, antibióticos incluyendo aminoglucósidos y fármacos contra el cáncer tales como cisplatino, se manifiestan durante un período de días a aproximadamente una semana. Se piensa que la nefropatía inducida por contraste (NIC, que es una LRA causada por agentes de radiocontraste) está causada por vasoconstricción intrarrenal (que conduce a lesión isquémica) y por la generación de especies reactivas de oxígeno que son directamente tóxicas para las células epiteliales de los túbulos renales. La NIC se presenta clásicamente como un aumento agudo (que comienza en 24-48 horas) aunque reversible (pico de 3-5 días, resolución en 1 semana) en nitrógeno ureico en sangre y creatinina en suero.

Un criterio normalmente indicado para definir y detectar LRA es una elevación brusca (típicamente en aproximadamente 2-7 días o en un período de hospitalización) de creatinina en suero. Aunque el uso de la elevación de creatinina en suero para definir y detectar LRA está bien establecido, la magnitud de la elevación de creatinina en suero y el tiempo durante el cual se mide para definir LRA varía considerablemente entre las publicaciones. Tradicionalmente, para definir LRA se utilizaron aumentos relativamente grandes en la creatinina en suero tales

como del 100 %, 200 %, un aumento de al menos 100 % hasta un valor superior a 2 mg/dl y otras definiciones. Sin embargo, la tendencia reciente ha sido hacia el uso de 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 revisan en Praught and Shlipak, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 265-270, 2005 y Chertow *et al*, *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370, 2005. Como se describe en estas publicaciones, ahora se sabe que el empeoramiento agudo de la función renal (LRA) y el aumento del riesgo de muerte y otros resultados perjudiciales, están asociados con aumentos muy pequeños de la creatinina en suero. Estos aumentos pueden determinarse como un valor relativo (porcentaje) o un valor nominal. Se ha informado que aumentos relativos de la creatinina en suero tan pequeños como de un 20 % del valor previo a la lesión, indican empeoramiento agudo de la función renal (LRA) y mayor riesgo para la salud, aunque el valor más habitualmente informado para definir LRA y mayor riesgo para la salud, es un aumento relativo de al menos 25 %. Se ha informado que los aumentos nominales tan pequeños como de 0,3 mg/dl, 0,2 mg/dl o incluso 0,1 mg/dl, indican un empeoramiento de la función renal y un mayor riesgo de muerte. Para definir la LRA se han utilizado diversos períodos de tiempo para que la creatinina en suero aumente a estos valores umbral, por ejemplo, que varían de 2 días, 3 días, 7 días o un período variable definido como el tiempo que el paciente está en el hospital o en la unidad de cuidados intensivos. Estos estudios indican que no hay un aumento específico umbral de la creatinina en suero (o período de tiempo para el aumento) para el empeoramiento de la función renal o LRA, sino más bien un aumento continuo del riesgo con una mayor magnitud del aumento de la creatinina en suero.

En un estudio (Lassnigg *et al*, *J Am Soc Nephrol* 15: 1597-1605, 2004) se investigó tanto los aumentos como las disminuciones de la creatinina en suero. Los pacientes que presentaban una leve disminución de la creatinina en suero de -0,1 a -0,3 mg/dl después de cirugía cardíaca, tenían la tasa de mortalidad más baja. Los pacientes que presentaban un mayor descenso de la creatinina en suero (mayor de o igual a -0,4 mg/dl) o cualquier aumento de la creatinina en suero, tuvieron una tasa de mortalidad más alta. Estos hallazgos hicieron que los autores llegasen a la conclusión de que incluso cambios muy sutiles en la función renal (detectados por pequeños cambios de creatinina en las 48 horas de cirugía) repercuten mucho en los resultados del paciente. En un esfuerzo para llegar a un consenso sobre un sistema de clasificación unificado para el uso de la creatinina en suero para definir la LRA en ensayos clínicos y en la práctica clínica, Bellomo *et al*, *Crit Care*. 8(4): R204-12, 2004, proponen las siguientes clasificaciones para estratificar pacientes con LRA:

“Riesgo” (*Risk*): creatinina en suero aumentada 1,5 veces desde una producción de orina RP basal de <0,5 ml/kg de peso corporal/h durante 6 horas;

“Lesión” (*Injury*): creatinina en suero aumentada 2,0 veces desde una producción de orina RP basal de <0,5 ml/kg/h durante 12 h;

“Insuficiencia” (*Failure*): creatinina en suero aumentada 3,0 veces desde la creatinina RP basal > 355 μ mol/l (con un aumento de >44) o producción de orina por debajo de 0,3 ml/kg/hr durante 24 h o anuria durante al menos 12 horas;

E incluyeron dos desenlaces clínicos:

“Pérdida” (*Loss*): necesidad persistente de terapia de reemplazo renal durante más de cuatro semanas.

“ERT” (*End Stage Renal Disease*) enfermedad renal terminal - la necesidad de diálisis durante más de 3 mese

Estos criterios se denominaron criterios RIFLE (siglas de *Risk*, *Injury*, *Failure*, *Loss*, *ESRD*) que proporcionan una herramienta clínica útil para clasificar el estado renal. Como se indica en Kellum, *Crit. Care Med*. 36: S141-45, 2008 y en Ricci *et al*, *Kidney Int*. 73, 538-546, 2008, los criterios RIFLE proporcionan una definición uniforme de LRA que se ha validado en numerosos estudios.

Más recientemente, para estratificar pacientes con LRA, Mehta *et al*, *Crit. Care* 11:R31 (doi:10.1186.cc5713) 2007, proponen las siguientes clasificaciones similares modificadas de los criterios RIFLE:

“Estadio I”: aumento de la creatinina en suero de más de o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu$ mol/l) o aumento a más de o igual a 150 % (1,5 veces) desde la producción de orina RP basal menor que 0,5 ml/kg por hora durante más de 6 horas;

“Estadio II”: aumento de la creatinina en suero a más de 200 % (> 2 veces) desde una producción de orina RP basal menor de 0,5 ml/kg por hora durante más de 12 horas;

“Estadio III”: aumento de la creatinina en suero a más de 300 % (> 3 veces) desde una creatinina en suero RP basal $\geq 354 \mu$ mol/l acompañado por un aumento intenso de al menos 44 μ mol/l de producción de orina RP menor que 0,3 ml/kg por hora durante 24 horas o anuria durante 12 horas.

El CIN (*Contrast-Induced Nephropathy*) Consensus Working Panel (McCollough *et al*, *Rev Cardiovasc Med*. 2006; 7(4): 177-197), utiliza un aumento de creatinina en suero de 25 % para definir la nefropatía inducida por contraste (NIC) (que es un tipo de LRA). Aunque para detectar LRA varios grupos proponen criterios ligeramente diferentes para el uso de la creatinina en suero, el consenso es que pequeños cambios en la creatinina en suero, tales como de 0,3 mg/dl o 25 %, son suficientes para detectar LRA (empeoramiento de la función renal) y que la magnitud del cambio de la creatinina en suero es un indicador de la gravedad de la LRA y del riesgo de mortalidad.

Aunque la medición en serie de la creatinina en suero durante un período de días es un método aceptado para detectar y diagnosticar LRA y se considera una de las herramientas más importantes para evaluar pacientes con LRA, generalmente se considera que la creatinina en suero tiene varias limitaciones en el diagnóstico, evaluación y seguimiento de pacientes con LRA. El período de tiempo para que la creatinina en suero aumente a valores (por ejemplo, un aumento de 0,3 mg/dl o 25 %) considerados diagnósticos de LRA, puede ser de 48 horas o más, dependiendo de la definición utilizada. Dado que se puede producir lesión celular en LRA durante un período de horas, las elevaciones de creatinina en suero detectadas a las 48 horas o más pueden ser un indicador tardío de

lesión, y basarse en la creatinina en suero puede, por tanto, retrasar el diagnóstico de LRA. Además, la creatinina en suero no es un buen indicador del estado renal exacto y durante las fases más agudas de LRA, cuando la función renal está cambiando rápidamente, se requiere tratamiento. Algunos pacientes con LRA se recuperarán por completo, algunos necesitarán diálisis (a corto o largo plazo) y algunos tendrán otros resultados perjudiciales que incluyen la muerte, importantes acontecimientos cardíacos adversos y enfermedad renal crónica. Dado que la creatinina en suero es un marcador de la tasa de filtración, no diferencia entre las causas de LRA (prerrenal, renal intrínseca, obstrucción postrenal, ateroembolia, etc.) o la categoría o localización de la lesión en la enfermedad renal intrínseca (por ejemplo, de origen tubular, glomerular o intersticial). La producción de orina es similarmente limitada. Saber estas cosas puede ser de vital importancia para la gestión y tratamiento de pacientes con LRA.

Estas limitaciones subrayan la necesidad de mejores métodos para detectar y evaluar la LRA, particularmente en los estadios tempranos y subclínicos, pero también en estadios tardíos cuando puede producirse la recuperación y reparación del riñón. Además, existe la necesidad de identificar mejor a los pacientes que estén en riesgo de tener una LRA.

Breve resumen de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar métodos y composiciones para evaluar la función renal en un sujeto. Como se describe en el presente documento, una concentración de TIMP2 e IGFBP7 medida en orina en combinación con una concentración de producción de orina medida y opcionalmente de creatinina en suero, se correlacionan con el estado renal del sujeto y pueden utilizarse para diagnóstico, pronóstico, estratificación de riesgos, estadificación, seguimiento, categorización y determinación de diagnósticos adicionales y regímenes de tratamiento en sujetos que padecen o que están en riesgo de padecer una lesión en la función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda (denominada también lesión renal aguda).

Las combinaciones preferidas incluyen TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina/producción de orina; TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina x creatinina en suero/producción de orina;

Los marcadores de lesión renal de la presente invención pueden utilizarse, individualmente o en paneles que comprenden una pluralidad de marcadores de lesión renal, para la estratificación de riesgos (es decir, para identificar sujetos que están en riesgo de sufrir una futura lesión en la función renal, una futura progresión a función renal reducida, una futura progresión a IRA, una futura mejora en la función renal, etc.); para el diagnóstico de la enfermedad existente (es decir, identificar sujetos que han sufrido una lesión en la función renal, que han progresado a función renal reducida, que han progresado a IRA, etc.); para un seguimiento del deterioro o mejoría de la función renal; y para predecir un resultado médico futuro, tal como una mejora o empeoramiento de la función renal, una disminución o aumento del riesgo de mortalidad, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto necesite terapia de reemplazo renal (es decir, hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración y/o trasplante renal, un riesgo aumentado o disminuido de que un sujeto se recupere de una lesión en la función renal, un riesgo aumentado o disminuido de que un sujeto se recupere de IRA, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto progrese a enfermedad renal terminal, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto progrese a insuficiencia renal crónica, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto sufra un rechazo de un riñón trasplantado, etc.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a métodos para evaluar el estado renal en un sujeto. Estos métodos comprenden determinar una concentración de TIMP2 e IGFBP7 medida en orina en combinación con una producción de orina medida y opcionalmente una concentración de creatinina en suero, cuyos resultados se correlacionan con el estado renal del sujeto. Esta correlación con el estado renal puede incluir correlacionar uno o más resultados de ensayo con uno o más de estratificación de riesgos, diagnóstico, pronóstico, estadificación, clasificación y seguimiento del sujeto como se describe en el presente documento. Por tanto, la presente invención utiliza uno o más marcadores de lesión renal de la presente invención para la evaluación de lesión renal.

En determinadas realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descrito en el presente documento son métodos para la estratificación de riesgos del sujeto, es decir, asignando al sujeto una probabilidad de producirse uno o más cambios futuros en el estado renal. En realizaciones de estratificación de riesgos preferidas, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto de padecer una lesión futura en la función renal, combinando uno o más resultados del ensayo en un solo "valor de riesgo" que después se correlaciona con una probabilidad de dicha lesión futura en la función renal. El valor de riesgo resultante es preferentemente un marcador de lesión renal "con tendencia positiva", mediante el cual al sujeto se le asigna una mayor probabilidad de padecer una lesión futura en la función renal cuando la concentración medida está por encima de un umbral, en relación con una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. En otras realizaciones de estratificación de riesgos preferidas, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto de padecer una futura función renal reducida, determinando la probabilidad de un sujeto para que se produzca una mejora futura en la función renal, determinando el riesgo de un sujeto para una progresión a IRA y/o determinando el riesgo del resultado de un sujeto. En dichas realizaciones de estratificación de riesgos, preferentemente la probabilidad o el riesgo asignado es que sea más o menos probable que se produzca un acontecimiento de interés en los 180 días desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto. En realizaciones particularmente preferidas, la probabilidad o riesgo asignado se refiere a que un acontecimiento de interés se produce en un período 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 menos. Un riesgo a las 0 horas del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto es equivalente al diagnóstico de una afección normal. Los valores de riesgo preferidos se calculan como TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina/producción de orina; TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina x creatinina en suero/producción de orina.

5 En realizaciones de estratificación de riesgos preferidas, el sujeto se selecciona para la estratificación de riesgos basándose en la preexistencia en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos para una IRA prerrenal, renal intrínseca o postrenal. Por ejemplo, un sujeto que se somete o se ha sometido a cirugía vascular mayor, derivación de arteria coronaria o a otra cirugía cardíaca; un sujeto que tiene insuficiencia cardíaca congestiva preexistente, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, filtración glomerular por debajo del intervalo normal, cirrosis, creatinina en suero por encima del intervalo normal o septicemia; o un sujeto expuesto a AINE (antiinflamatorios no esteroideos), ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopaco o estreptozotocina, son todos ellos sujetos preferidos para hacer un seguimiento de los riesgos según los métodos descritos en el presente documento. Esta lista no pretende ser limitativa. En este contexto, por "preexistencia" se entiende que el factor de riesgo existe en el momento en que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto. En realizaciones particularmente preferidas, para la estratificación de riesgos se elige un sujeto basándose en un diagnóstico de lesión existente en la función renal, función renal reducida o IRA.

20 En realizaciones de diagnóstico preferidas, estos métodos comprenden determinar la función renal actual de un sujeto combinando el resultado o los resultados de ensayo en un solo "valor de diagnóstico" que después se correlaciona con una probabilidad de un diagnóstico particular. El valor de diagnóstico resultante es preferentemente un marcador de lesión renal "con tendencia positiva", por lo cual al sujeto se le asigna una mayor probabilidad de un diagnóstico cuando la concentración medida está por encima de un umbral, en relación con una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. En realizaciones de diagnóstico preferidas, estos métodos comprenden diagnosticar la aparición o no de una lesión en la función renal, diagnosticar la aparición o no de función renal reducida, diagnosticar la aparición o no de IRA, diagnosticar a un sujeto que necesita una terapia de reemplazo renal y/o diagnosticar a un sujeto que necesita un trasplante renal. Los valores de diagnóstico preferidos se calculan como TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina/producción de orina; TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina x creatinina en suero/producción de orina.

35 En otras realizaciones adicionales, los métodos descritos en el presente documento para evaluar el estado renal son métodos para hacer un seguimiento de una lesión renal en el sujeto; es decir, evaluar si la función renal está mejorando o empeorando en un sujeto que ha sufrido una lesión en la función renal, una función renal reducida o IRA. En realizaciones de seguimiento preferidas, estos métodos comprenden determinar la función renal actual de un sujeto combinando el resultado o los resultados de ensayo en un solo "valor de seguimiento" que después se correlaciona con una probabilidad de un desenlace clínico particular. El valor resultante del seguimiento es preferentemente un marcador de lesión renal "con tendencia positiva", por lo que al sujeto se le asigna una menor probabilidad de mejora cuando la concentración medida está por encima de un umbral, en relación con una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Los valores de seguimiento preferidos se calculan como TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina/producción de orina; TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina x creatinina en suero/producción de orina;

45 En realizaciones de seguimiento preferidas, estos métodos comprenden el seguimiento del estado renal en un sujeto que padece función renal reducida, y el resultado o resultados de ensayo se correlaciona o correlacionan con la aparición o no de un cambio en el estado renal en el sujeto. En otras realizaciones de seguimiento aún preferidas, estos métodos comprenden el seguimiento del estado renal en un sujeto que padece insuficiencia renal aguda, y el resultado o resultados de ensayo se correlacionan con la aparición o no de un cambio en estado renal en el sujeto. En otras realizaciones de seguimiento preferidas adicionales, estos métodos comprenden el seguimiento del estado renal en un sujeto en riesgo de una lesión en la función renal debido a la preexistencia de uno o más factores de riesgo conocidos para la IRA prerrenal, renal intrínseca o postrenal, y el resultado o resultados del ensayo se correlacionan con la aparición o no de un cambio en el estado renal en el sujeto.

55 En otras realizaciones adicionales, los métodos descritos en el presente documento para evaluar el estado renal son métodos para clasificar 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 adicionalmente 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 progrese a un estadio RIFLE particular. En realizaciones de clasificación preferidas, estos métodos comprenden determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o postrenal; y/o subdividir adicionalmente 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 progrese a un estadio RIFLE particular, y el resultado o resultados de ensayo se correlacionan con la clasificación de lesión para el sujeto. Por ejemplo, la concentración medida puede compararse con un valor umbral y cuando la concentración medida está por encima del umbral, se asigna una clasificación particular; como alternativa, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una clasificación diferente.

El experto en la técnica puede utilizar diversos métodos para llegar a un valor umbral deseado para su uso en estos métodos. Por ejemplo, el valor umbral puede determinarse a partir de una población de sujetos normales seleccionando una concentración que represente el percentil 75°, 85°, 90°, 95° o 99° de un marcador de lesión renal medido en dichos sujetos normales. Como alternativa, el valor umbral puede determinarse a partir de una población de sujetos “enfermos”, por ejemplo, que padecen una lesión o que tienen una predisposición a una lesión (por ejemplo, progresión a IRA o algún otro desenlace médico, tal como muerte, diálisis, trasplante renal, etc.), seleccionando una concentración que represente el percentil 75°, 85°, 90°, 95° o 99° de un marcador de lesión renal medido en dichos sujetos. En otra alternativa, el valor umbral puede determinarse a partir de una medición previa de un marcador de lesión renal en el mismo sujeto; es decir, para asignar el riesgo al sujeto puede utilizarse un cambio temporal en el nivel de un marcador de lesión renal en el sujeto.

Sin embargo, el análisis anterior no implica que los marcadores de lesión renal de la presente invención deban compararse con umbrales individuales correspondientes. Los métodos para combinar resultados de ensayo pueden comprender el uso de regresión logística multivariante, modelado logarítmico lineal, análisis de redes neuronales y análisis n de m , análisis de árbol de decisión, cálculo de proporciones de marcadores, etc. Esta lista no pretende ser limitativa. En estos métodos, un resultado compuesto que se determina combinando marcadores individuales pueden tratarse por sí mismos como marcadores es decir, un umbral puede determinarse a partir del resultado compuesto como se describe en el presente documento para marcadores individuales y el resultado compuesto para un paciente individual se compara con este umbral.

La capacidad de un ensayo particular para distinguir dos poblaciones puede establecerse utilizando análisis ROC. Por ejemplo, las curvas ROC establecidas a partir de una “primera” subpoblación que está predispuesta a uno o más futuros cambios en el estado renal y una “segunda” subpoblación que no está así predispuesta, pueden utilizarse para calcular una curva ROC, y el área bajo la curva proporciona una medida de la calidad del ensayo. Preferentemente, los ensayos descritos en el presente documento proporcionan un área de la curva ROC mayor que 0,5, preferentemente de al menos 0,6, más preferentemente de al menos 0,7, incluso más preferentemente de al menos 0,8, incluso más preferentemente de al menos 0,9 y lo más preferentemente de al menos 0,95.

En determinados aspectos, la concentración medida de uno o más marcadores de lesión renal, o un compuesto de dichos marcadores, pueden tratarse como variables continuas. Por ejemplo, cualquier concentración particular puede transformarse en una probabilidad correspondiente de una reducción futura en la función renal para el sujeto, la aparición de una lesión, una clasificación, etc. En otra alternativa incluso, un umbral puede proporcionar un nivel de especificidad y sensibilidad aceptable a la hora de separar una población de sujetos en “categorías”, tal como una “primera” subpoblación (por ejemplo, que está predispuesta a uno o más cambios futuros en el estado renal, la aparición de una lesión, una clasificación etc.) y un “segunda” subpoblación que no está así predispuesta. Se selecciona un valor umbral para separar esta primera y segunda población mediante una o más de las siguientes medidas de precisión del ensayo:

una razón de posibilidades (*odds ratio*) mayor que 1, preferentemente de al menos aproximadamente 2 o mayor o de aproximadamente 0,5 o menor, más preferentemente de al menos aproximadamente 3 o mayor o de aproximadamente 0,33 o menor, incluso más preferentemente de al menos de aproximadamente 4 o mayor o de aproximadamente 0,25 o menor, aún más preferentemente de al menos de aproximadamente 5 o mayor o de aproximadamente 0,2 o menor, y lo más preferentemente de al menos de aproximadamente 10 o mayor o de aproximadamente 0,1 o menor;

una especificidad mayor que 0,5, preferentemente de al menos aproximadamente 0,6, más preferentemente de al menos aproximadamente 0,7, incluso más preferentemente de al menos de aproximadamente 0,8, aún más preferentemente de al menos de aproximadamente 0,9 y lo más preferentemente de al menos aproximadamente 0,95, con una sensibilidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que aproximadamente 0,3, más preferentemente mayor que aproximadamente 0,4, incluso más preferentemente de al menos de aproximadamente 0,5, aún más preferentemente de aproximadamente 0,6, aún más preferentemente mayor que aproximadamente 0,7, aún más preferentemente mayor que aproximadamente 0,8, más preferentemente mayor que aproximadamente 0,9 y lo más preferentemente mayor que aproximadamente 0,95;

una sensibilidad mayor que 0,5, preferentemente de al menos de aproximadamente 0,6, más preferentemente de al menos aproximadamente 0,7, incluso más preferentemente de al menos de aproximadamente 0,8, aún más preferentemente de al menos de aproximadamente 0,9 y lo más preferentemente de al menos aproximadamente 0,95, con una especificidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que aproximadamente 0,3, más preferentemente mayor que aproximadamente 0,4, incluso más preferentemente de al menos de aproximadamente 0,5, aún más preferentemente de aproximadamente 0,6, aún más preferentemente mayor que aproximadamente 0,7, aún más preferentemente mayor que aproximadamente 0,8, más preferentemente mayor que aproximadamente 0,9 y lo más preferentemente mayor que aproximadamente 0,95;

al menos aproximadamente una sensibilidad del 75 %, combinada con al menos aproximadamente una especificidad del 75 %;

un cociente de verosimilitud positivo (calculado como sensibilidad/(1-especificidad)) mayor que 1, de al menos aproximadamente 2, más preferentemente de al menos aproximadamente 3, incluso más preferentemente de al menos de aproximadamente 5 y lo más preferentemente de al menos aproximadamente 10; o un cociente de verosimilitud negativo (calculado como (1-sensibilidad)/especificidad) menor que 1, menor que o igual a aproximadamente 0,5, más preferentemente menor que o igual a aproximadamente 0,3 y lo más preferentemente

menor que o igual a aproximadamente 0,1.

La expresión “aproximadamente” en el contexto de cualquiera de las mediciones anteriores se refiere a +/- 5 % de una medida dada.

- 5 Para evaluar el estado real en un sujeto también pueden utilizarse umbrales múltiples. Por ejemplo una “primera” subpoblación que está 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, se pueden combinar en un solo grupo. Después, este grupo se subdivide en tres o más partes iguales (conocidas como terciles, cuartiles, quintiles, etc., dependiendo del número de subdivisiones). En función de la subdivisión en la que se encuentren, a los sujetos se les asigna una razón de posibilidades. Si se considera un tercil, el tercil inferior o superior puede utilizarse como referencia para comparar las otras subdivisiones. A esta subdivisión de referencia se la asigna una razón de posibilidades de 1. Al segundo tercil se le asigna una razón de posibilidades relativa a ese primer tercil. Es decir, alguien en el segundo tercil puede tener 3 veces más probabilidades de sufrir uno o más cambios futuros en el estado renal en comparación con alguien en el primer tercil. Al tercer tercil se le asigna también una razón de posibilidades relativa a ese primer tercil.

- En determinadas realizaciones, el método de ensayo es un inmunoensayo. Para su uso en dichos ensayos los anticuerpos se unirán específicamente a un marcador de lesión renal de longitud completa de interés, y también pueden unirse a uno o más polipéptidos que están “relacionados” con ellos, según se define dicho término más adelante. Los expertos en la técnica conocen numerosos formatos de inmunoensayo. Las muestras de líquido corporal preferidas se seleccionan del grupo que consiste en orina, sangre, suero, saliva, lágrimas y plasma. En el caso de marcadores de lesión renal que sean proteínas de membrana como se describe más adelante en el presente documento, los ensayos preferidos detectan formas solubles de los mismos.

- 25 Las etapas del método anterior no deben interpretarse en el sentido de que el/los resultado(s) de ensayo del marcador de lesión renal se utilice(n) de forma aislada en los métodos descritos en este documento. Por el contrario, en los métodos descritos en este documento pueden incluirse variables adicionales u otros indicios clínicos. Por ejemplo, un método de estratificación de riesgos, diagnóstico, clasificación, seguimiento, etc. puede combinar el/los resultado(s) del ensayo con una o más variables medidas para el sujeto seleccionadas del grupo que consiste en información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), antecedentes médicos (por ejemplo, antecedentes familiares, tipo de cirugía, enfermedades preexistentes, tales como aneurisma, insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal o septicemia, tipo de exposición a toxinas tales como AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptoizotocina), variables clínicas (por ejemplo, presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria), puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, Puntuación de Riesgo RIMI para UA/NSTEMI, Puntuación de Riesgo de Framingham, puntuaciones de riesgo de Thakar *et al.* (J. Am. Soc. Nephrol. 16: 162-68, 2005), Mehran *et al.* (J. Am. Coll. Cardiol. 44: 1393-99, 2004), Wijeyesundera *et al.* (JAMA 297: 1801-9, 2007), Goldstein y Chawla (Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5: 943-49, 2010) o Chawla *et al.* (Kidney Intl. 68: 2274-80, 2005), una tasa de filtración glomerular, una tasa de filtración glomerular estimada, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, una concentración de creatinina en orina, una excreción fraccionada de sodio, una concentración de sodio en orina, una relación de creatinina en orina con respecto a creatinina en suero o plasma, una densidad urinaria específica, una osmolaridad urinaria, una relación de nitrógeno ureico en orina con respecto a nitrógeno ureico en plasma, una relación BUN con respecto a creatinina en plasma, 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. A continuación en el presente documento así como en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17^a Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830 y en Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47^a Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815, se describen otras medidas de la función renal que se pueden combinar con uno o más resultados de ensayo de marcadores de lesión renal.

- 55 Cuando se mide más de un marcador, los marcadores individuales pueden medirse en muestras obtenidas al mismo tiempo, o pueden determinarse a partir de muestras obtenidas en tiempos diferentes (por ejemplo, un tiempo anterior o posterior). Los marcadores individuales también se pueden medir en las mismas o diferentes muestras de líquidos corporales. Por ejemplo, en una muestra de suero o plasma se puede medir un marcador de lesión renal y en una muestra de orina se puede medir otro marcador de lesión renal. Además, la asignación de una probabilidad puede combinar un resultado de ensayo de marcador de lesión renal individual con cambios temporales en una o más variables adicionales.

- En varios aspectos relacionados, la presente invención también se refiere a dispositivos y kits para realizar los métodos descritos en este documento. Los kits adecuados comprenden reactivos suficientes para realizar un ensayo para al menos uno de los marcadores de lesión renal descritos, junto con instrucciones para realizar las comparaciones entre umbrales descritas.

En determinadas realizaciones, los reactivos para realizar dichos ensayos se proporcionan en un dispositivo de ensayo y dichos dispositivos de ensayo se pueden incluir en dicho kit. Los reactivos preferidos pueden comprender uno o más anticuerpos en fase sólida, comprendiendo el anticuerpo en fase sólida un anticuerpo que detecta la diana o dianas del biomarcador deseado unido a un soporte sólido. En el caso de inmunoensayos de tipo sándwich, dichos reactivos también pueden incluir uno o más anticuerpos marcados de manera detectable, comprendiendo el anticuerpo marcado de manera detectable, un anticuerpo que detecta la diana, o dianas, del biomarcador deseado unido a un marcador detectable. A continuación se describen otros elementos opcionales que pueden proporcionarse como parte de un dispositivo de ensayo.

Como marcadores detectables pueden incluirse moléculas que de por sí son detectables (por ejemplo, restos fluorescentes, marcadores electroquímicos, marcadores ecl (electroquimioluminiscentes), quelatos metálicos, partículas metálicas coloidales, etc.) así como 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 utilizando una molécula de unión específica que de por sí puede ser detectable (por ejemplo, un anticuerpo marcado que se une al segundo anticuerpo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4-dinitrobenzoceno, fenilarsenato, ADNmc y ADNbc, etc.).

La generación de una señal desde el elemento de desarrollo de señal se puede realizar utilizando diversos métodos e instrumentos ópticos, acústicos y electroquímicos muy conocidos en la técnica. Como ejemplos de modos de detección se incluyen detección de fluorescencia, radioquímica, reflectancia, absorbancia, amperometría, conductancia, impedancia, interferometría, elipsometría, etc. En algunos de estos métodos, el anticuerpo en fase sólida está acoplado a un transductor (por ejemplo, una rejilla de difracción, sensor electroquímico, etc.) para la generación de una señal, mientras que en otros, se genera una señal mediante un transductor que está espacialmente separado del anticuerpo en fase sólida (por ejemplo, un fluorómetro que emplea una fuente de luz de excitación y un detector óptico). Esta lista no pretende ser limitativa. Para determinar la presencia o la cantidad de analitos también pueden emplearse biosensores basados en anticuerpos, que opcionalmente eliminan la necesidad de una molécula marcada.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para el diagnóstico, diagnóstico diferencial, estratificación de riesgos, seguimiento, clasificación y determinación de regímenes de tratamiento en sujetos que padecen o están en riesgo de padecer lesión en la función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda a través de la medición de marcadores de lesión renal. En diversas realizaciones, una concentración de TIMP2 e IGFBP7 medida en orina, en combinación con una concentración medida de producción de orina y opcionalmente de creatinina en suero, se correlaciona con el estado renal del sujeto. Las combinaciones preferidas incluyen TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina / producción de orina; TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina x creatinina en suero / producción de orina.

En estas expresiones, los operadores "x" y "/" indican multiplicación y división, respectivamente. Otros métodos para combinar resultados de ensayo/indicios clínicos pueden comprender el uso de regresión logística multivariante, modelado logarítmico lineal, análisis de redes neuronales, análisis n de m, análisis de árbol de decisión, etc. Esta lista no pretende ser limitativa.

Para los fines de este documento se aplican las siguientes definiciones:

Como se usa en el presente documento, una "lesión en la función renal" es una reducción medible brusca (en 14 días, preferentemente en 7 días, más preferentemente en 72 horas, aún más preferentemente en 48 horas, incluso más preferentemente en 24 horas, y lo más preferentemente en 12-18 horas) en una medida de la función renal. Dicha lesión puede identificarse, por ejemplo, por una disminución en la tasa de filtración glomerular o TFG estimada, una reducción en la producción de orina, un aumento de la creatinina en suero, un aumento de la cistatina C en suero, una necesidad de terapia de reemplazo renal, etc. Una "mejora de la función renal" es un aumento medible brusco (en 14 días, preferentemente en 7 días, más preferentemente en 72 horas, y aún más preferentemente en 48 horas) en una medida de la función renal. A continuación se describen métodos preferidos para medir y/o estimar la TFG.

Como se usa en el presente documento, una "función renal reducida" es una reducción brusca (en 14 días, preferentemente en 7 días, más preferentemente en 72 horas, y aún más preferentemente en 48 horas) en la función renal identificada por un aumento absoluto de la creatinina en suero mayor que o igual a 0,1 mg/dl ($\geq 8,8 \mu\text{mol/l}$), un aumento porcentual de la creatinina en suero mayor que o igual al 20% (1,2 veces desde el inicio), o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada menor de 0,5 ml/kg por hora).

Como se usa en el presente documento, una "insuficiencia renal aguda" o "IRA", es una reducción brusca (en 14 días, preferentemente en 7 días, más preferentemente en 72 horas, y aún más preferentemente en 48 horas) en la función renal identificada por un aumento absoluto de la creatinina en suero mayor que o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un aumento porcentual de la creatinina en suero mayor que o igual al 50 % (1,5 veces desde el inicio) o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada menor de 0,5 ml/kg por hora durante al

menos 6 horas). Esta expresión es sinónima de “lesión renal aguda” o “LRA”.

Como se usa en el presente documento, las expresiones “inhibidor de Metaloproteinasa 2” o “TIMP2” se refieren a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que proceden del precursor del inhibidor de Metaloproteinasa 2. La secuencia humana precursora (Swiss-Prot P16035 (SEQ ID NO: 1)) es la siguiente:

```

      10          20          30          40          50          60
MGAAARTLRL ALGLLLLATL LRPADACSCS PVHPQQAFCN ADVVIRAKAV SEKEVDSGND

      70          80          90         100         110         120
IYGNPIKRIQ YEIKQIKMFK GPEKDIEFIY TAPSSAVCGV SLDVGGKKEY LIAGKAEGDG

     130         140         150         160         170         180
KMHITLCDFI VPWDTLSTTQ KKSLSNHRYQM GCECKITRCP MIPCYISSPD ECLWMDWVTE

     190         200         210         220
KNINGHQAKF FACIKRSDGS CAWYRGAAPP KQEFLDIEDP

```

En el inhibidor de Metaloproteinasa 2 se han identificado los siguientes dominios:

Restos	Longitud	ID de Dominio
1-26	26	Péptido señal
27-220	194	Inhibidor de Metaloproteinasa 2

Como se usa en el presente documento, las expresiones “proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico” o “IGFBP7”, se refieren a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que proceden del precursor de la proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico. La secuencia humana precursora (Swiss-Prot Q16270 (SEQ ID NO: 2)) es la siguiente:

```

      10          20          30          40          50          60
MERPSLRALL LGAAGLLLLL LPLSSSSSSD TCGPCEPASC PPLPPLGCLL GETRDACGCC

      70          80          90         100         110         120
PMCARGESEP CGGGGAGRGY CAPGMECVKS RKRRKGKAGA AAGGPGVSGV CVCKSRYPVC

     130         140         150         160         170         180
GSDGTTTPSG CQLRAASQRA ESRGEKAITQ VSKGTCEQGP SIVTPPKDIW NVTGAQVYLS

     190         200         210         220         230         240
CEVIGIPTPV LIWNKVKRGH YGVQRTELLP GDRDNLAIQT RGGPEKHEVT GWVLVSPLSK

     250         260         270         280
EDAGEYECHA SNSQGQASAS AKITVVDALH EIPVKKGEGA EL

```

En la proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico se han identificado los siguientes dominios:

Restos	Longitud	ID de Dominio
1-26	26	Péptido señal
27-282	256	Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión “relacionar una señal con la presencia o cantidad” de un analito refleja la siguiente definición. Las señales de ensayo se relacionan típicamente con la presencia o cantidad de un analito utilizando una curva patrón calculada con concentraciones conocidas del analito de interés. Tal y como se usa la expresión en este documento, un ensayo se “configura para detectar” un analito si un ensayo puede
- 10 generar una señal detectable indicativa de la presencia o cantidad de una concentración fisiológicamente relevante del analito. Dado que un epítipo de anticuerpo es del orden de 8 aminoácidos, un inmunoensayo configurado para detectar un marcador de interés también detectará polipéptidos relacionados con la secuencia marcadora, siempre que dichos polipéptidos contengan el (los) epítipo(s) necesario(s) para unirse al anticuerpo o anticuerpos utilizado(s) en el ensayo. La expresión “marcador relacionado”, como se usa en el presente documento con respecto a un
- 15 biomarcador, tal como uno de los marcadores de lesión renal descritos en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos, variantes, etc., de un marcador particular o a su progenitor biosintético que de por sí puede detectarse como un sustituto del marcador o como biomarcadores independientes. La expresión también se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que proceden del precursor biomarcador formando complejo con especies adicionales, tales como proteínas de unión, receptores, heparina, lípidos, azúcares, etc.
- 20 A este respecto, el experto en la materia entenderá que las señales obtenidas 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) a los que se unen los anticuerpos. Aunque dichos ensayos pueden detectar el biomarcador de longitud completa y el resultado de ensayo se expresa como una concentración
- 25 de un biomarcador de interés, la señal del ensayo es realmente un resultado de todos dichos polipéptidos “inmunorreactivos” presentes en la muestra. La expresión de biomarcadores también puede determinarse por medios distintos a los inmunoensayos, incluidas las mediciones de proteínas (tales como transferencias de puntos, transferencias western, métodos cromatográficos, espectrometría de masas, etc.) y mediciones de ácidos nucleicos (cuantificación de ARNm). Esta lista no pretende ser limitativa.
- 30 La expresión marcador “de tendencia positiva”, tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un marcador que se determina que es elevado en sujetos que padecen una enfermedad o afección, en relación con sujetos que no padecen esa enfermedad o afección. El término marcador “de tendencia negativa”, tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un marcador que se determina que está reducido en sujetos que padecen
- 35 una enfermedad o afección, en relación con sujetos que no padecen esa enfermedad o afección.
- El término “sujeto”, tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo humano o no humano. Por lo tanto, los métodos y composiciones descritos en este documento son aplicables a enfermedades tanto humanas como veterinarias. Además, aunque un sujeto es preferentemente un organismo vivo, la invención descrita
- 40 en este documento también puede utilizarse para realizar un análisis de autopsia. Los sujetos preferidos son seres humanos, y más preferentemente “pacientes”, que tal y como se usa en el presente documento, se refiere a seres humanos vivos que están recibiendo atención médica para una enfermedad o afección. Esto incluye personas sin dolencia definida en las que se investigan signos de patología.
- 45 Preferentemente, un analito se mide en una muestra. Dicha muestra se puede obtener de un sujeto o se puede obtener de materiales biológicos que proceden del sujeto. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de un riñón en el que se evalúa un posible trasplante en un sujeto y para evaluar un daño persistente en el riñón se utiliza una medición de un analito. Las muestras preferidas son muestras de líquidos corporales.
- 50 La expresión “muestra de líquido corporal”, como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra de líquido corporal obtenida con objeto de realizar un diagnóstico, pronóstico, clasificación o evaluación de un sujeto de interés, tal como un paciente o un donante de trasplante. En ciertas realizaciones, dicha muestra se puede obtener para determinar el desenlace de una afección en curso o el efecto de un régimen de tratamiento en una afección. Las muestras preferidas de líquidos corporales incluyen sangre, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, saliva,
- 55 esputo y derrame pleural. Además, un experto en la técnica se daría cuenta de que determinadas muestras de líquidos corporales se analizarían más fácilmente después de un procedimiento de fraccionamiento o purificación, por ejemplo, separación de sangre completa en componentes de suero o plasma.
- El término “diagnóstico”, como se usa en el presente documento, se refiere a métodos mediante los cuales el
- 60 experto en la técnica puede estimar y/o determinar la probabilidad (“una posibilidad”) de que un paciente padezca o no una enfermedad o afección determinada. En el caso de la presente invención, “diagnóstico” incluye el uso de los resultados de un ensayo, más preferentemente un inmunoensayo, para un marcador de lesión renal de la presente invención, opcionalmente junto con otras características clínicas, para llegar a un diagnóstico (es decir, la aparición o no) de una lesión renal aguda o LRA para el sujeto del que se obtuvo y analizó una muestra. Que dicho diagnóstico esté “determinado” no implica que el diagnóstico sea 100 % exacto. Muchos biomarcadores son indicativos de
- 65 múltiples afecciones. El médico experto no utiliza resultados de biomarcadores en un vacío informativo, sino que los

resultados de las pruebas se usan junto con otros indicios clínicos para llegar a un diagnóstico. Por lo tanto, un nivel de biomarcador medido en un lado de un umbral de diagnóstico predeterminado indica una mayor probabilidad de que aparición de enfermedad en el sujeto con relación a un nivel medido en el otro lado del umbral del diagnóstico predeterminado.

De manera similar, un riesgo de pronóstico señala una probabilidad ("una posibilidad") de que se produzca un ciclo o desenlace determinado. Un nivel o cambio en el nivel de un indicador de pronóstico, que a su vez se asocia con una mayor probabilidad de morbilidad (por ejemplo, empeoramiento de la función renal, IRA futura, o muerte), se dice que es "indicativo de una mayor probabilidad" de un desenlace adverso en un paciente.

Ensayos de marcador

En general, los inmunoensayos implican poner en contacto una muestra que contiene o que se sospecha que contiene, un biomarcador de interés con al menos un anticuerpo que se une específicamente al biomarcador. Después, se genera una señal indicativa de la presencia o cantidad de complejos formados en la muestra por la unión de polipéptidos con el anticuerpo. La señal se relaciona después con la presencia o cantidad del biomarcador en la muestra. Los expertos en la técnica conocen bien numerosos métodos y dispositivos para la detección y análisis de 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; 5.922.615M 5.885.527; 5.851.776; 5.824.799; 5.679.526; 5.525.524; y 5.480.792 y *The Immunoassay Handbook*, David Wild, ed. Stockton Press, Nueva York, 1994.

Los dispositivos y métodos de ensayo conocidos en la técnica pueden utilizar moléculas marcadas en diversos formatos de ensayo de tipo sándwich, competitivo o no competitivo, para generar una señal que está relacionada con la presencia o cantidad del biomarcador de interés. Los formatos de ensayo adecuados también incluyen métodos cromatográficos, de espectrometría de masas y de "transferencia" de proteínas. Además, determinados métodos y dispositivos, tales como biosensores e inmunoensayos ópticos, se pueden emplear para determinar la presencia o cantidad de analitos sin tener que recurrir a una molécula marcada. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos 5.631.171 y 5.955.377, incluidas todas las tablas, figuras y reivindicaciones. Un experto en la materia también reconoce que los instrumentos robóticos que incluyen, pero sin limitación, los sistemas Beckman ACCESS®, Abbott AXSYM®, Roche ELECSYS®, Dade Behring STRATUS®, se encuentran entre los analizadores de inmunoensayo con capacidad de realizar inmunoensayos. No obstante se puede utilizar cualquier inmunoensayo adecuado, por ejemplo, inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIA), ensayos de unión competitiva y similares.

Los anticuerpos y otros polipéptidos se pueden inmovilizar en una variedad de soportes sólidos para su uso en ensayos. Las fases sólidas que se pueden utilizar para inmovilizar miembros de unión específica incluyen las desarrolladas y/o utilizadas como fases sólidas en ensayos de unión en fase sólida. Como ejemplos de fases sólidas adecuadas se incluyen filtros de membrana, papeles basados en celulosa, perlas (incluyendo partículas poliméricas, de látex y paramagnéticas), vidrio, obleas de silicio, micropartículas, nanopartículas, TentaGels, AgroGels, geles PEGA, geles SPOCC y placas de pocillos múltiples. Se podría preparar una tira de ensayo recubriendo el anticuerpo o una pluralidad de anticuerpos en una matriz sobre un soporte sólido. Después esta tira podría sumergirse en la muestra de ensayo y después procesarse rápidamente a través de 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 los dispositivos de ensayo ya sea por conjugación directa con la superficie de un dispositivo de ensayo o por unión indirecta. En un ejemplo del último caso, los anticuerpos u otros polipéptidos se pueden inmovilizar sobre partículas u otros soportes sólidos, y ese soporte sólido se inmoviliza en la superficie del dispositivo.

Los ensayos biológicos requieren métodos para la detección, y uno de los métodos más comunes para la cuantificación de los resultados es conjugar un marcador detectable con una proteína o ácido nucleico que tiene afinidad por uno de los componentes en el sistema biológico que se está estudiando. Como marcadores detectables pueden incluirse moléculas que a su vez son detectables (por ejemplo, restos fluorescentes, marcadores electroquímicos, quelatos metálicos, etc.) así como 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 una molécula de unión específica que a su vez puede ser detectable (por ejemplo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4-dinitrobenzenceno, fenilarseno, ADNmc, ADNbc, etc.).

La preparación de fases sólidas y de conjugados de marcadores detectables a menudo comprende el uso de reticulantes químicos. Los reactivos reticulantes contienen al menos dos grupos reactivos y se dividen generalmente en reticulantes homofuncionales (que contienen grupos reactivos idénticos) y heterofuncionales (que contienen grupos reactivos no idénticos). Los reticulantes homobifuncionales que se acoplan a través de aminos, sulfhidrilos o reaccionan de manera inespecífica están disponibles en muchas fuentes comerciales. Las maleimidias, haluros de alquilo y arilo, alfa-haloacilos y disulfuros de piridilo son grupos tiol reactivos. Las maleimidias, haluros de alquilo y arilo y alfa-haloacilos reaccionan con sulfhidrilos para formar enlaces 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 las reticulaciones entre proteínas. En el comercio se dispone de una

variedad de reticulantes heterobifuncionales cada uno de ellos combinando diferentes atributos para una conjugación satisfactoria.

- En determinados aspectos, la presente invención proporciona kits para el análisis de los marcadores de lesión renal descritos. El kit comprende reactivos para el análisis de al menos una muestra de ensayo que comprende al menos un anticuerpo además de un marcador de lesión renal. El kit también puede incluir dispositivos e instrucciones para realizar una o más de las correlaciones de diagnóstico y/o pronóstico descritas en el presente documento. Los kits preferidos comprenderán un par de anticuerpos para realizar un ensayo de tipo sándwich, o una especie marcada para realizar un ensayo competitivo, para el analito. Preferentemente, un par de anticuerpos comprende un primer anticuerpo conjugado con una fase sólida y un segundo anticuerpo conjugado con un marcador detectable, en el que cada uno del primer y segundo anticuerpo se une a un marcador de lesión renal. Más preferentemente, 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 etiquetado, que se refiere a cualquier material escrito o grabado que se adjunta a, o acompaña de otro modo, a un kit en cualquier momento durante su fabricación, transporte, venta o uso. Por ejemplo, el término etiquetado incluye prospectos y folletos publicitarios, materiales de envasado, instrucciones, casetes de audio o video, discos de ordenador, así como también escritura impresa directamente en los kits.

Anticuerpos

- El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, se refiere a un péptido o polipéptido derivado de, modelado después o sustancialmente codificado, por uno o más genes de inmunoglobulina, o fragmentos de los mismos, capaces de unirse específicamente a un antígeno o epítipo. Véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology*, 3ª edición, W.E. Paul, ed. Raven Press, N.Y. (1998); Wilson (1994); *J. Immunol. Methods* 175: 267-273; Yarmush (1992) *J. Biochem. Biophys. Methods* 25: 85-97. El término anticuerpo incluye partes de unión a antígeno, es decir, "sitios de unión a antígeno" (por ejemplo, fragmentos, subsecuencias, regiones determinantes de complementariedad (CDR)) que conservan la capacidad de unirse al antígeno, incluyendo (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 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 solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1998) *Nature* 341: 544-546) que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad (CDR) aislada. Los anticuerpos monocatenarios también se incluyen por referencia en el término "anticuerpo".

- Preferentemente, los anticuerpos que se utilizan en los inmunoensayos descritos en la presente memoria se unen específicamente a un marcador de lesión renal de la presente invención. La expresión "se unen específicamente" no pretende indicar que un anticuerpo se una exclusivamente a su diana en cuestión, ya que como se indicó anteriormente, un anticuerpo se une a cualquier polipéptido que presente el epítipo (o epítipos) al que se une el anticuerpo. Por el contrario, un anticuerpo se "une específicamente" si su afinidad por su diana en cuestión es aproximadamente 5 veces mayor cuando se compara con su afinidad por una molécula no diana que no muestra el epítipo(o epítipos) apropiado(s). Preferentemente, la afinidad del anticuerpo será al menos aproximadamente 5 veces, preferentemente 10 veces, más preferentemente 25 veces, incluso más preferentemente 50 veces y lo más preferentemente 100 veces o más, mayor por una molécula diana que su afinidad por una molécula no diana. En realizaciones preferidas, los anticuerpos preferidos se unen con afinidades de al menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , y preferentemente entre aproximadamente 10^8 M^{-1} a aproximadamente 10^9 M^{-1} , de aproximadamente 10^9 M^{-1} a aproximadamente 10^{10} M^{-1} o de aproximadamente 10^{10} M^{-1} a aproximadamente 10^{12} M^{-1} .

- La afinidad se calcula como $K_d = k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ (siendo k_{off} la constante de velocidad de disociación, k_{on} la constante de velocidad de asociación y K_d la constante de equilibrio). La afinidad se puede determinar en equilibrio midiendo la fracción unida (r) del ligando marcado a diversas concentraciones (c). Los datos se representan en una gráfica utilizando la ecuación de Scatchard: $r/c = K(n-r)$: donde r = moles de ligando unido/mol 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 receptora. Mediante un análisis gráfico, r/c se traza en el eje Y frente a r en el eje X produciendo así una representación gráfica de Scatchard. La medición de la afinidad del anticuerpo por análisis de Scatchard es muy conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, van Erp *et al.*, *J. Immunoassay* 12: 425-43, 1991; Nelson y Griswold, *Comput. Methods Programs Biomed.* 27: 65-8, 1998.

- El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico capaz de unirse específicamente a un anticuerpo. Normalmente los epítipos consisten en agrupaciones de moléculas de superficie químicamente activas, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y, normalmente, tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Los epítipos conformacionales y no conformacionales se diferencian por que la unión con el primero, pero no con el último, se pierde en presencia de disolventes desnaturizantes.

- Numerosas publicaciones comentan el uso de la tecnología de presentación en fagos para producir y explorar bibliotecas de polipéptidos que se unen a un analito seleccionado. Véase, 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 N.º 5.571.698. Un concepto básico de los métodos de presentación en fagos es el establecimiento de una asociación física entre el ADN que codifica un polipéptido a explorar y el polipéptido. Esta asociación física la proporciona la partícula de fago, que presenta un polipéptido como parte de una cápside que encierra el genoma del fago que codifica el polipéptido. El establecimiento de una asociación física entre los polipéptidos y su material genético permite la exploración masiva simultánea de un gran número de fagos que llevan diferentes polipéptidos. Los fagos que presentan un polipéptido con afinidad por una diana se unen a la diana y estos fagos se enriquecen mediante exploración de afinidad con la diana. La identidad de los polipéptidos presentados a partir de estos fagos puede determinarse a partir de sus respectivos genomas. Utilizando estos métodos, un polipéptido que se identifica como que tiene la afinidad de unión por una diana deseada, se puede sintetizar a granel por medios convencionales. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 6.057.098.

Los anticuerpos que se generan con estos métodos pueden seleccionarse después explorando primero la afinidad y especificidad con el polipéptido de interés purificado y, si fuera necesario, comparando los resultados con la afinidad y especificidad de los anticuerpos con los polipéptidos que se desean excluir de la unión. El procedimiento de exploración puede implicar la inmovilización de los polipéptidos purificados en distintos pocillos de placas de microtitulación. La solución que contiene un posible anticuerpo, o posibles grupos de anticuerpos, se coloca a continuación en los pocillos de microtitulación respectivos y se incuba durante aproximadamente de 30 min a 2 h. Los pocillos de microtitulación se lavan después y se les añade un anticuerpo secundario marcado (por ejemplo, un anticuerpo anti-ratón conjugado con fosfatasa alcalina si los anticuerpos suscitados son anticuerpos de ratón) y se incuban durante aproximadamente 30 min y después se lavan. El sustrato se añade a los pocillos y aparecerá una reacción de color donde están presentes anticuerpos contra el polipéptido (o polipéptidos) inmovilizado(s).

Los anticuerpos así identificados pueden analizarse posteriormente para determinar su afinidad y 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 cual dictaminar la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo utilizando los anticuerpos que se han seleccionado. Dado que la afinidad de unión de varios anticuerpos puede diferir; determinados pares de anticuerpos (por ejemplo, en ensayos de tipo sándwich) pueden interferir entre sí estéricamente, etc., el rendimiento del ensayo de un anticuerpo puede ser una medida más importante que la afinidad y especificidad absoluta de un anticuerpo.

Aunque la presente solicitud describe ensayos describe con detalle ensayos de unión basados en anticuerpos, en la técnica se conocen bien alternativas a los anticuerpos como especies de unión en los ensayos. Estas incluyen receptores para una diana particular, aptámeros, etc. Los aptámeros son moléculas peptídicas o de ácido oligonucleico que se unen a una molécula diana específica. Normalmente, los aptámeros se crean seleccionándolos de un gran conjunto de secuencias aleatorias, pero también existen aptámeros naturales. Los aptámeros de alta afinidad contienen nucleótidos modificados que confieren características mejoradas en el ligando, tales como estabilidad *in vivo* mejorada o características de suministro mejoradas. Como ejemplos de dichas modificaciones se incluyen sustituciones químicas en las posiciones de ribosa y/o fosfato y/o bases y pueden incluir funcionalidades de la cadena lateral de aminoácidos.

Correlaciones de ensayo

El término "correlacionar", como se usa en el presente documento en referencia al uso de biomarcadores, se refiere a comparar la presencia o cantidad de biomarcador o biomarcadores en un paciente con su presencia o cantidad en personas que se sabe que padecen, o que se sabe que están en riesgo de padecer una afección determinada; o en personas que se sabe que no presentan una afección determinada. A menudo, esto se traduce en comparar el resultado de un ensayo en forma de una concentración de biomarcador con un umbral predeterminado seleccionado que es indicativo de la aparición o no de una enfermedad o la probabilidad de algún desenlace futuro.

La selección de un umbral de diagnóstico implica, entre otras cosas, considerar la probabilidad de enfermedad, la distribución de diagnósticos verdaderos y falsos a diferentes umbrales de ensayo y estimaciones de las consecuencias del tratamiento (o de un fallo en el tratamiento) en función del diagnóstico. Por ejemplo, cuando se considera administrar una terapia específica que es muy eficaz y que tiene un nivel de riesgo bajo, se necesitan pocas pruebas porque los médicos pueden aceptar una incertidumbre diagnóstica sustancial. Por otro lado, en situaciones donde las opciones de tratamiento son menos eficaces y más arriesgadas, los médicos a menudo necesitan un mayor grado de certeza diagnóstica. Por lo tanto, el análisis del coste/beneficio está implicado en la selección del umbral de diagnóstico.

Los umbrales adecuados se pueden determinar de varias maneras. Por ejemplo, un umbral de diagnóstico recomendado para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio utilizando troponina cardiaca es el percentil 97,5 de la concentración que se observa en una población normal. Otro método puede ser examinar muestras en serie del mismo paciente, donde se utiliza un resultado previo de "referencia" para controlar cambios temporales en un nivel de biomarcador.

También se pueden utilizar estudios de población para seleccionar un umbral de decisión. La curva de eficacia diagnóstica (*receiver operating characteristics*, "ROC") surgió del campo de la interpretación de detección de señales

desarrollado durante la II Guerra Mundial para el análisis de imágenes de radar y el análisis ROC se utiliza a menudo para seleccionar un umbral capaz de diferenciar mejor una subpoblación “enferma” de una subpoblación “no enferma”. En este caso un positivo falso se produce cuando la persona da positivo en el ensayo, pero en realidad no tiene la enfermedad. Un negativo falso, por otro lado, se produce cuando la persona da negativo en el ensayo sugiriendo que está sana, cuando realmente tiene la enfermedad. Para trazar una curva ROC, la tasa de positivos verdaderos (TPV) y la tasa de positivos falsos (TPF) se determinan a medida que el umbral de decisión se modifica continuamente. Dado que la TPV es equivalente a la sensibilidad y que la TPF es igual a $1 - \text{especificidad}$, el gráfico ROC a veces se denomina gráfico de sensibilidad frente a $(1 - \text{especificidad})$. Una prueba perfecta tendrá un área bajo la curva ROC de 1,0; una prueba aleatoria tendrá un área de 0,5. Para proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad se selecciona un umbral.

En este contexto, “enferma” se refiere a una población que tiene una característica (la presencia de una enfermedad o afección o a la aparición de algún desenlace) y “no enferma” se refiere a una población que carece de la característica. Aunque la aplicación más sencilla de dicho método es un solo umbral de decisión, se pueden utilizar múltiples umbrales de decisión. Por ejemplo, debajo de un primer umbral, la ausencia de enfermedad puede asignarse con una confianza relativamente alta, y por encima de un segundo umbral, la presencia de enfermedad también puede asignarse con una confianza relativamente alta. Entre los dos umbrales puede considerarse indeterminado. Esto debe ser ejemplar en naturaleza solamente.

Además de las comparaciones de umbrales, otros métodos para correlacionar resultados de ensayo con una clasificación de pacientes (aparición o no de la enfermedad, probabilidad de un desenlace, etc.) incluyen árboles de decisión, conjuntos de reglas, métodos bayesianos y métodos de redes neuronales. Estos métodos pueden producir valores de probabilidad que representan el grado en el que un sujeto pertenece a una clasificación de una pluralidad de clasificaciones.

Las medidas de precisión del ensayo se pueden obtener como se describe en Fischer *et al.*, *Intensive Care Med.* 29: 1043-51, 2003, y se usan para determinar la efectividad de un biomarcador determinado. Estas medidas incluyen sensibilidad y especificidad, valores predictivos, cocientes de verosimilitudes, razones de posibilidades de diagnóstico y áreas de curva ROC. El área bajo la curva (“ABC”) de un gráfico ROC es igual a la probabilidad de que un clasificador clasifique una instancia positiva elegida aleatoriamente más alta que una negativa elegida aleatoriamente. El área bajo la curva ROC se puede considerar equivalente a la prueba U de Mann-Whitney, que demuestra la diferencia mediana entre las puntuaciones obtenidas en los dos grupos considerados si los grupos son de datos continuos o la prueba de rangos de Wilcoxon.

Como se ha indicado anteriormente, los ensayos adecuados pueden mostrar uno o más de los siguientes resultados en estas diversas medidas: una especificidad mayor que 0,5, preferentemente de al menos 0,6, más preferentemente de al menos 0,7, aún más preferentemente de al menos 0,8, incluso más preferentemente de al menos 0,9 y lo más preferentemente de al menos 0,95, con una sensibilidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que 0,3, más preferentemente mayor que 0,4, aún más preferentemente de al menos 0,5, incluso más preferentemente de al menos 0,6, aún más preferentemente mayor que 0,7, aún más preferentemente mayor que 0,8, más preferentemente mayor que 0,9, y lo más preferentemente mayor que 0,95; una sensibilidad mayor que 0,5, preferentemente de al menos 0,6, más preferentemente de al menos 0,7, aún más preferentemente de al menos 0,8, incluso más preferentemente de al menos 0,9 y lo más preferentemente de al menos 0,95, con una especificidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que 0,3, más preferentemente mayor que 0,4, aún más preferentemente de al menos 0,5, aún más preferentemente de 0,6, aún más preferentemente mayor que 0,7, aún más preferentemente mayor que 0,8, más preferentemente mayor que 0,9, y lo más preferentemente mayor que 0,95; una sensibilidad de al menos 75 %, combinada con una especificidad de al menos 75 %; un área de la curva ROC mayor que 0,5, preferentemente de al menos 0,6, más preferentemente de 0,7, aún más preferentemente de al menos 0,8, incluso más preferentemente de al menos 0,9 y lo más preferentemente de al menos 0,95; una razón de posibilidades diferente de 1, preferentemente de al menos aproximadamente 2 o más o de aproximadamente 0,5 o menor, más preferentemente de al menos aproximadamente 3 o más o de aproximadamente 0,33 o menor, aún más preferentemente de al menos aproximadamente 4 o más o de aproximadamente 0,25 o menor, incluso más preferentemente de al menos aproximadamente 5 o más o de aproximadamente 0,2 o menor, y lo más preferentemente de al menos aproximadamente 10 o más o de aproximadamente 0,1 o menor; un cociente de verosimilitud positivo (calculado como sensibilidad/(1-especificidad)) mayor de 1, de al menos 2, más preferentemente de al menos 3, aún más preferentemente de al menos 5, y lo más preferentemente de al menos 10; y o un cociente de verosimilitud negativo (calculado como (1-sensibilidad)/especificidad) menor que 1, menor que o igual a 0,5, más preferentemente menor que o igual a 0,3, y lo más preferentemente menor que o igual a 0,1.

Otros indicios clínicos puede combinarse con el(los) resultado(s) del ensayo del marcador de lesión renal de la presente invención. Estos incluyen otros biomarcadores relacionados con el estado renal. Como ejemplos se incluyen los siguientes, que detallan el nombre del biomarcador común, seguido del número de entrada de Swiss-Prot para ese biomarcador o su precursor: Actina (P68133); proteína de unión a adenosina desaminasa (DPP4, P27487); alfa-1-glucoproteína ácida 1 (P02763); alfa-1-microglobulina (P02760); albúmina (P02768); angiotensinogenasa (Renina, P00797); annexina A2 (P07355); beta-glucuronidasa (P082369); B-2-microglobulina

(P61679); beta-galactosidasa (P16278); BMP-7 (P18075); péptido natriurético cerebral (proBNP, BNP-32, NTproBNP; P16860); proteína beta de unión a calcio (S100-beta, P04271); anhidrasa carbónica (Q16790); caseína quinasa 2 (P68400); ceruloplasmina (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 exosómica (P02765); proteína cardíaca de unión a ácidos grasos (FABP3, P05413); proteína hepática de unión a ácidos grasos (P07148); ferritina (cadena ligera, P02793; cadena pesada P02794); Fructosa-1,6-bifosfatasa (P09467); GRO-alfa (CXCL1, (P09341); Hormona del Crecimiento (P01241); factor de crecimiento de hepatocitos (P14210); factor I de crecimiento insulínico (P01343); Inmunoglobulina G; Cadenas Ligeras de Inmunoglobulina (Kappa y Lambda); Interferón gamma (P01308); Lisozima (P61626); Interleucina-1-alfa (P01583); Interleucina-2 (P60568); Interleucina-4 (P60568); Interleucina-9 (P15248); Interleucina-12p40 (P29460); Interleucina-13 (P35225); Interleucina-16 (Q14005); molécula de adhesión a células L1 (P32004); lactato deshidrogenasa (P00338); aminopeptidasa de Leucina (P28838); subunidad alfa de meprina A (Q16819); subunidad beta de meprina A (Q16820); Midkine (P21741); MIP2-alfa (CXCL2, P19875); MMP-2 (P08253); MMP-9 (P14780); Netrina-1 (O95631); endopeptidasa neutra (P08473); osteopontina (P10451); antígeno 1 papilar renal (RPA1); antígeno 2 papilar renal (RPA2); proteína de unión a retinol (P09455); Ribonucleasa; proteína A6 de unión a calcio S100 (P06703); componente P Amiloide Sérico (P02743); isoforma de intercambio sodio/hidrógeno (NHE3, P48764); espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (P21673); TGF-Beta1 (P01137); Transferrina (P02787); factor trébol 3 (TFF3, Q07654); proteína 4 de tipo Toll (O00206); proteína total; antígeno de la nefritis túbulo intersticial (Q9UJW2); Uromodulina (proteína Tamm-Horsfall, P07911).

Con objeto de estratificar riesgos, la adiponectina (Q15848); fosfatasa alcalina (P05186); aminopeptidasa N (P15144); calbindin D28k (P05937); cistatina C (P01034); subunidad 8 de F1FO ATPasa (P03928); Gamma-glutamyltransferasa (P19440); GSTa (alfa-glutathion-S-transferasa, P08263); GSTpi (Glutathion-S-transferasa P; GST de clase-pi; P09211); IGFBP-1 (P08833); IGFBP-2 (P18065); IGFBP-6 (P24592); proteína 1 de membrana integral (Itm1, P46977); Interleucina-6 (P05231); Interleucina-8 (P10145); Interleucina-18 (Q14116); IP-10 (proteína inducida por interferón-gamma de 10 kDa, P02778); IRPR (IFRD1, O00458); Isovaleryl-CoA deshidrogenasa (IVD, P26440); ITAC/CXCL11 (O14625); queratina 19 (P08727); Kim-1 (receptor celular 1 del virus de la Hepatitis A, O43656); L-arginina:glicina amidinotransferasa (P50440); Leptina (P41159); Lipocalina2 (NGAL, P80188); MCP-1 (P13500); MIG (monoquina Q07325 inducida por interferón gamma); MIP-1a (P10147); MIP-3a (P78556); MIP-1beta (P13236); MIP-1d (Q16663); NAG (N-acetil-beta-D-glucosaminidasa, P54802); transportador de iones orgánicos (OCT2, O15244); Osteoprotegerina (O14788); proteína P8 (O60356); inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1, P05121); ProANP(1-98) (P01160); proteína fosfatasa 1beta (PPI-beta, P62140); Rab GDI-beta (P50395); calicreína renal (Q86U61); cadena RT1.B-1 (alfa) de la proteína de membrana integral (Q5Y7A8); miembro 1A de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-I, P19438); miembro 1B de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-II, P20333); inhibidor tisular de metaloproteína 3 (TIMP-3, P35625); uPAR (Q03405), pueden combinarse con el(los) resultado(s) del ensayo del marcador de lesión renal de la presente invención.

Otros indicios clínicos que pueden combinarse con el(los) resultado(s) del ensayo del marcador de lesión renal de la presente invención incluyen información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), antecedentes médicos (por ejemplo, antecedentes familiares, tipo de cirugía, enfermedades preexistentes, tales como aneurisma, insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal o septicemia, tipo de exposición a toxinas tales como AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina), variables clínicas (por ejemplo, presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria), puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, Puntuación de Riesgo RIMI para UA/NSTEMI, Puntuación de Riesgo de Framingham), una medición de proteína total en orina, una tasa de filtración glomerular, una tasa de filtración glomerular estimada, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, una medición del antígeno 1 papilar renal (RPA1); una medición del antígeno 2 papilar renal (RPA2); una concentración de creatinina en orina, una excreción fraccionada de sodio, una concentración de sodio en orina, una relación de creatinina en orina con respecto a creatinina en suero o plasma, una densidad urinaria específica, una osmolaridad urinaria, una relación de nitrógeno ureico en orina con respecto a nitrógeno ureico en plasma, una relación BUN con respecto a creatinina en plasma y/o un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina (creatinina en orina / creatinina en plasma). En lo sucesivo en el presente documento y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830 y en Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815, se describen otras medidas de la función renal que se pueden combinar con uno o más resultados de ensayo de marcadores de lesión renal.

La combinación de resultados de ensayo/indicios clínicos de esta manera puede comprender el uso de regresión logística multivariable, modelado logarítmico lineal, análisis de redes neuronales, análisis n-of-m, análisis de árbol de decisión, etc. Esta lista no pretende ser limitante.

Diagnóstico de Insuficiencia Renal Aguda

Como se ha indicado anteriormente, las expresiones "lesión renal (o de riñón) aguda" e "insuficiencia renal (o de

riñón) aguda, tal como se usan en el presente documento, se definen en parte en términos de cambios en la creatinina en suero a partir de un valor inicial. La mayoría de las definiciones de la IRA tienen elementos comunes, incluido el uso de creatinina en suero y, a menudo, la producción de orina. Los pacientes pueden presentar disfunción renal sin una medida de referencia disponible de función renal para su uso en esta comparación. En dicho caso, se puede estimar un valor de referencia de creatinina en suero suponiendo que el paciente inicialmente tenía una TFG normal. La tasa de filtración glomerular (TFG) es el volumen de líquido filtrado desde los capilares glomerulares renales (riñones) en la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. La tasa de filtración glomerular (TFG) puede calcularse midiendo cualquier sustancia química que tenga un nivel estable en la sangre, y que se filtre libremente pero no se reabsorba ni se secrete por los riñones. La TFG se expresa típicamente en unidades de ml/min:

$$TFG = \frac{\text{Concentración de orina} \times \text{flujo de orina}}{\text{Concentración plasmática}}$$

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

Existen diversas técnicas diferentes utilizadas para calcular o estimar la tasa de filtración glomerular (TFG o TFGe). Sin embargo, en la práctica clínica, para medir la TFG se utiliza el aclaramiento de creatinina. La creatinina se produce en el cuerpo de manera natural (la creatinina es un metabolito de la creatina, que se encuentra en el músculo). Se filtra libremente en los glomérulos, pero también se secreta activamente por los túbulos renales en cantidades muy pequeñas de manera que el aclaramiento de creatinina sobreestima la TFG real en un 10-20 %. Este margen de error es aceptable teniendo en cuenta la facilidad con la que se mide el aclaramiento de creatinina.

El aclaramiento de creatinina (CCr) se puede calcular si se conocen los valores de concentración de creatinina en orina (U_{Cr}), el caudal de orina (V) y la concentración de creatinina en plasma (P_{Cr}). Dado que el producto de concentración de orina y el caudal de orina produce una tasa de excreción de creatinina, también se dice que el aclaramiento de creatinina es su tasa de excreción (U_{Cr}×V) dividido entre su concentración en plasma. Por lo general, esto se presenta matemáticamente como:

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

Normalmente se recoge la orina de 24 horas, comenzando con la vejiga vacía la primera mañana hasta que se llena de contenido la mañana siguiente, después se realiza un análisis de sangre comparativo.

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times \text{volumen de 24 horas}}{P_{Cr} \times 24 \times 60 \text{ min.}}$$

Para permitir la comparación de resultados entre personas de diferentes estaturas, el CCr a menudo se corrige para el área de superficie corporal (ASC) y se expresa, en comparación con un hombre de estatura promedio, como ml/min/1,73 m². Mientras que la mayoría de los adultos tienen un ASC que se acerca a 1,7 (1,6-1,9), los pacientes extremadamente obesos o delgados deben corregir su CCr para su ASC real:

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

La precisión de la medición del aclaramiento de creatinina (incluso cuando se completa la recogida) es limitada porque a medida que desciende la tasa de filtración glomerular (TFG), la secreción de creatinina aumenta y, por lo tanto, el aumento de la creatinina en suero es menor. Por tanto, la excreción de creatinina es mucho mayor que la carga filtrada, lo que da como resultado una sobreestimación posiblemente grande de la TFG (tanto como una diferencia del doble). Sin embargo, con fines clínicos, es importante determinar si la función renal es estable o empeora o mejora. A menudo esto se determina controlando solo la creatinina en suero. Al igual que el aclaramiento de creatinina, la creatinina en suero no será un reflejo exacto de la TFG en la condición de no equilibrio de la IRA. No obstante, el grado al cual cambia la creatinina en suero desde el inicio reflejará el cambio en la TFG. La creatinina en suero se mide con facilidad y rapidez y es específica para determinar la función renal.

Para determinar la producción de orina en una relación ml/kg/h, la recogida y medición de orina por hora es adecuada. En el caso en el que, por ejemplo, solo se dispongan de una producción acumulativa de 24 horas y no se tengan los pesos de los pacientes, se han descrito modificaciones minoritarias de los criterios RIFLE de producción de orina. Por ejemplo, Bagshaw *et al.*, *Nephrol. Dial. Transplant.* 23: 1203-1210, 2008, presuponen un peso promedio del paciente de 70 kg, y a los pacientes se les asigna una clasificación RIFLE según lo siguiente: <35 ml/h (Riesgo), <21 ml/h (Lesión) o <4 ml/h (Insuficiencia).

Selección de un régimen de tratamiento

Una vez obtenido el diagnóstico, el médico puede seleccionar fácilmente un régimen de tratamiento que sea compatible con el diagnóstico, tal como iniciar terapia de reemplazo renal, retirar el suministro de compuestos que se sabe que son dañinos para el riñón, trasplante de riñón, retrasar o evitar procedimientos que se sabe que son dañinos para el riñón, modificar la administración de diuréticos, iniciar una terapia dirigida a dianas, etc. El experto en la materia sabe cuáles son los tratamientos apropiados para numerosas enfermedades comentadas en relación con los métodos de diagnóstico descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 27ª Ed. Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 1999. Además, dado que los métodos y composiciones descritos en este documento proporcionan información de pronóstico, los marcadores de la presente invención pueden utilizarse para controlar un ciclo de tratamiento. Por ejemplo, un estado de pronóstico mejorado o empeorado puede indicar que un tratamiento particular es o no es eficaz.

Un experto en la materia aprecia fácilmente que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetivos y obtener los fines y ventajas que se mencionan, así como los intrínsecos a los mismos. Los ejemplos proporcionados en este documento son representativos de realizaciones preferidas, son ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Recogida de muestras de nefropatía inducida por contraste

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 la administración intravascular de medios de contraste yodados. Para participar en el estudio, cada paciente debe cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión y con ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres de 18 años o mayores;

estar sometidos a un procedimiento radiográfico/angiográfico (tal como una tomografía computerizada o intervención coronaria) que implique la administración intravascular de medios de contraste;

se espera su hospitalización durante al menos 48 horas después de la administración del medio de contraste.

Que puedan y estén dispuestos a dar su autorización comunicada por escrito para participar en el estudio y para acatar todos los procedimientos del mismo.

Criterios de exclusión

Ser receptores de trasplante renal;

que tengan actualmente un empeoramiento agudo de la función renal antes del procedimiento con medios de contraste;

que ya estén recibiendo diálisis (ya sea aguda o crónica) o que en el momento de la inclusión en el estudio necesiten diálisis de manera inmediata;

se espera que se sometan a un procedimiento de cirugía mayor (tal como que implique derivación cardiopulmonar) o a un procedimiento de obtención de imágenes adicional con medios de contraste con riesgo significativo de lesión renal adicional 48 horas después de la administración del medio de contraste;

participación en un estudio clínico de intervención con una terapia experimental en los 30 días previos;

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

Inmediatamente antes de la primera administración del medio de contraste (y después de cualquier hidratación previa al procedimiento), se recoge una muestra de sangre con anticoagulante EDTA (10 ml) y una muestra de orina (10 ml) de cada paciente. Después, se recogen 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 del medio de contraste durante el procedimiento de contraste indicador. La sangre se extrae mediante venopunción directa o mediante otro acceso venoso disponible, tal como una cápsula femoral, una línea venosa central, una línea intravenosa periférica existente o una vía heparinizada. Estas muestras de sangre de estudio se procesan en plasma en el centro clínico, se congelan y se envían al Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina de estudio se congelan y se envían al Astute Medical, Inc.

La creatinina en suero se evalúa en el centro inmediatamente antes de la primera administración del medio de contraste (después de cualquier hidratación previa al procedimiento) y a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2) y 48 (± 2) y 72 (± 2) horas después de la última administración del medio de contraste (idealmente al mismo tiempo que se obtienen las muestras de estudio). Además, se evalúa el estado de cada paciente hasta el día 30 con respecto a las mediciones adicionales de creatinina en suero y orina, la necesidad de diálisis, el estado de hospitalización, y los desenlaces clínicos adversos (incluida la mortalidad).

Antes de la administración del medio de contraste, a cada paciente se le asigna un riesgo en función de la siguiente evaluación: presión arterial sistólica <80 mm Hg = 5 puntos; bomba de balón intra-arterial = 5 puntos; insuficiencia cardiaca congestiva (Clase III-IV o antecedentes 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 los medios de contraste = 1 punto por cada 100 ml; nivel de creatinina en suero >1,5 g/dl = 4 puntos, TFG estimada por RP 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 muestras de cirugía cardiaca

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 someterse a cirugía cardiovascular, un procedimiento que se sabe que puede dañar la función renal. En el estudio se inscriben aproximadamente 900 adultos que se someten a dicha cirugía. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debe cumplir todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres de 18 años o mayores;

sometidos a cirugía cardiovascular;

Índice de Riesgo Predictivo de Toronto/Ottawa para la puntuación de Riesgo de Reemplazo Renal de al menos 2 (Wijeysundera *et al*, JAMA 297: 1801-9, 2007); y

que puedan y estén dispuestos a dar su autorización comunicada por escrito para participar en el estudio y para acatar todos los procedimientos del mismo.

Criterios de exclusión

embarazo conocido;

trasplante renal previo;

empeoramiento agudo de la función renal antes de la inscripción en el estudio (por ejemplo, cualquier categoría de criterios RIFLE);

estar recibiendo ya diálisis (ya sea aguda o crónica) o que en el momento de la inscripción en el estudio necesiten diálisis de manera inmediata;

estar actualmente inscrito en otro estudio clínico o que se espere que se inscriba en otro estudio clínico a los 7 días de la cirugía cardiaca, que implica la infusión de fármacos o una intervención terapéutica para la LRA;

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

Tres horas antes de la primera incisión (y después de cualquier hidratación previa al procedimiento), se recoge una muestra de sangre con anticoagulante EDTA (10 ml), sangre entera (3 ml) y una muestra de orina (35 ml) de cada paciente. Después, se recogen muestras de sangre y orina a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2), 48 (± 2) y 72 (± 2) horas tras el procedimiento y después todos los días desde el día 3 al 7 mientras el sujeto continúa ingresado en el hospital. La sangre se extrae mediante venopunción directa o mediante otro acceso venoso disponible, tal como una cápsula femoral, una línea venosa central, una línea intravenosa periférica existente o una vía heparinizada. Estas muestras de sangre de estudio se congelan y se envían al Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina de estudio se congelan y se envían al Astute Medical, Inc.

Ejemplo 3: Recogida de muestras de enfermos graves

El objetivo de este estudio es recoger muestras de pacientes graves. Se inscribirán aproximadamente 1900 adultos que se espera que estén en la UCI durante al menos 48 horas. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debe cumplir todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres de 18 años o mayores;

Población de estudio 1: aproximadamente 300 pacientes con al menos uno de:

estado de choque (PAS, presión arterial sistólica) < 90 mmHg y/o que necesite soporte vasopresor para mantener una PAM (presión arterial media) > 60 mmHg y/o una disminución documentada en la PAS de al menos 40 mmHg); y

septicemia;

Población de estudio 2: aproximadamente 300 pacientes con al menos uno de:

Antibióticos IV (intravenosos) ordenados por un sistema informático de entrada de órdenes médicas (CPOE, *computerized physician order entry*) a las 24 horas de la inscripción;

exposición a medios de contraste a las 24 horas de la inscripción;

aumento de la presión intra-abdominal con insuficiencia cardiaca descompensada aguda; y

traumatismo grave como razón principal de su ingreso en la UCI y probable hospitalización en la UCI durante 48 horas después de la inscripción;

Población de estudio 3: se espera que aproximadamente 300 pacientes sean hospitalizados en un entorno de cuidados intensivos (UCI o SU) con un factor de riesgo conocido de lesión renal aguda (por ejemplo, septicemia,

hipotensión/choque (Choque = PA sistólica <90 mmHg y/o necesidad de soporte vasopresor para mantener una PAM >60 mmHg y/o una disminución 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;

Población de estudio 4: se espera que a las 24 horas de haber ingresado en la UCI, aproximadamente 1000 pacientes con 21 años o más, tengan un catéter urinario permanente durante al menos 48 horas después de la inscripción y que tengan al menos una de las siguientes afecciones agudas 24 horas antes de la inscripción:

(i) puntuación SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*, siglas de Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial) respiratoria de ≥ 2 (PaO₂/FiO₂ <300), (ii) puntuación SOFA cardiovascular de ≥ 1 (PAM < 70 mm Hg y/o cualquier vasopresor necesario).

Criterios de exclusión

embarazo conocido;

individuos en régimen de internamiento;

trasplante renal previo;

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

receptores de diálisis (ya sea agua o crónica) 5 días antes de la inscripción o en necesidad inminente de diálisis en el momento de la inscripción;

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

cumplen cualquiera de lo siguiente:

(i) sangrado activo con necesidad anticipada de > 4 unidades de PRBC (*Packet Red Blood Cells*, concentrado de glóbulos rojos);

(ii) hemoglobina < 7 g/dl;

(iii) cualquier otra condición que, en opinión del médico, contraindique la extracción de muestras de sangre en serie con fines de estudio clínico;

cumplen solo el criterio de inclusión de PAS < 90 mmHg indicado anteriormente, y no están en estado de choque según la opinión del médico tratante o investigador principal.

Después de obtener la autorización comunicada por escrito, se recoge una muestra de sangre con anticoagulante EDTA (10 ml), una muestra de sangre en suero (0-3 ml) y una muestra de orina (25-50 ml) de cada paciente.

Después, se recogen muestras de sangre y orina a las 4 ($\pm 0,5$) y 8 (± 1) horas tras la administración del medio de contraste (si corresponde); a las 12 (± 1), 24 (± 2), 36 (± 2), 48 (± 2), 60 (± 2), 72 (± 2) y 84 (± 2) horas después de la inscripción, y posteriormente todos los días hasta el día 7 o el día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. La sangre se recoge mediante venopunción o mediante otro acceso venoso disponible, tal como una cápsula femoral, una línea venosa central, una línea intravenosa periférica existente o una vía heparinizada. Estas muestras de sangre de estudio procesan en plasma y suero en el centro médico, se congelan y se envían al Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina de estudio se congelan y se envían al Astute Medical, Inc.

Ejemplo 4. Formato de inmunoensayo

Los analitos se miden utilizando técnicas convencionales de inmunoensayo enzimático de tipo sándwich. Un primer anticuerpo que se une al analito se inmovilizó en una tira de ensayo de nitrocelulosa. A la muestra de ensayo se añadió un segundo anticuerpo conjugado con fluorescencia que se unió al analito y se dejó que la mezcla atravesara la tira de nitrocelulosa por flujo latera, formando así complejos en sándwich con el analito (si este estuviese presente) y el primer anticuerpo. La fluorescencia en proporción con la cantidad de analito presente en la muestra se detectó utilizando un fluorómetro. Se asignó una concentración de analito a la muestra de ensayo por comparación con una curva patrón determinada a partir de los patrones de analito.

Las unidades para las concentraciones presentadas en las siguientes tablas de datos son las siguientes: proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico - ng/ml, inhibidor de metaloproteína 2 - ng/ml.

En caso de que los marcadores de lesión renal sean proteínas de membrana como se describe en el presente documento, los ensayos utilizados en estos ejemplos detectan sus formas solubles.

Ejemplo 5. Muestras de donantes aparentemente sanos y de pacientes con enfermedad crónica

Se adquirieron muestras de orina humana de donantes sin enfermedad crónica o agua conocida ("Donantes aparentemente sanos") de dos proveedores (Golden West Biologicals, Inc. 27625 Commerce Center Dr., Temecula, CA 92590 y Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454). Las muestras de orina se enviaron y se conservaron congeladas a menos de -20 °C. Los proveedores proporcionaron información demográfica de los donantes individuales, incluidos el sexo, la raza (negra/blanca), el tabaquismo y la edad.

Las muestras de orina humana de donantes con diversas enfermedades crónicas ("pacientes con enfermedad crónica") incluidas insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus e hipertensión, se adquirieron en Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454. Las muestras de orina se enviaron y conservaron congeladas a menos de -20 grados centígrados. El proveedor proporcionó un formulario de notificación de casos de cada donante

individual con datos de edad, sexo, raza (blanco/negro), tabaquismo y consumo de alcohol, altura, peso, diagnóstico de enfermedad(es) crónica(s), medicaciones actuales y cirugías previas.

Ejemplo 6. Uso de marcadores de lesión renal para evaluar el estado renal en pacientes

- 5 Los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) se inscribieron en el siguiente estudio. Cada paciente se clasificó por estado renal como sin lesión (0), riesgo de lesión (R), lesión (I) e insuficiencia (F), según el estadio máximo alcanzado a los 7 días de la inscripción, según lo determinado por los criterios RIFLE. Se recogieron muestras de sangre con anticoagulante EDTA (10 ml), muestras de sangre en suero (3 ml) y muestras de orina (25-
10 30 ml) de cada paciente en el momento de la inscripción, 4 ($\pm 0,5$) y 8 (± 1) horas después de la administración del medio contraste (si corresponde); 12 (± 1), 24 (± 2), 36 (± 2), 48 (± 2), 60 (± 2), 72 (± 2) y 84 (± 2) horas después de la inscripción y después de eso todos los días desde el día 7 hasta el día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. Cada uno de proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico e inhibidor de metaloproteinasa 2, se midieron mediante la Prueba de NephroCheck (Astute Medical, Inc., San Diego, CA) en las muestras de orina. Las muestras
15 de suero se enviaron a un laboratorio independiente para el análisis de creatinina utilizando métodos basados en la reacción de Jaffe. La creatinina en suero se expresa en unidades de mg/dl en las tablas más adelante. El flujo de orina y el peso del paciente se registraron en los centros clínicos. La producción de orina ajustada al peso se expresa en unidades de ml/kg/h para el momento de recogida de la muestra.
- 20 Se definieron dos cohortes para representar una población “enferma” y otra “normal”. Si bien estos términos se utilizan por conveniencia, “enfermo” y “normal” representan simplemente dos cohortes para establecer comparaciones (por ejemplo, RIFLE 0 frente a RIFLE R, I y F; RIFLE 0 frente a RIFLE R; RIFLE 0 y R frente a RIFLE I y F; etc.). El momento “estadio máx. anterior” representa el momento en el que se recoge una muestra, en relación con el momento en el que un paciente en particular alcanza el estadio de enfermedad más bajo definido para esa
25 cohorte, categorizado en tres grupos que son ± 12 horas. Por ejemplo, “24 h antes” que usa 0 frente a R, I, F ya que las dos cohortes significarían 24 h (± 12 horas) antes de alcanzar al estadio R (o I si no hay muestra en R o F si no hay muestra en R o I).
- 30 Se generó una curva de eficacia diagnóstica (ROC) para cada biomarcador medido y se determinó el área bajo la curva (ABC) ROC. Los pacientes en la Cohorte 2 también se separaron según el motivo de la adjudicación a la cohorte 2 basándose en las mediciones de creatinina en suero (sCr), basándose en la producción de orina (PO), o basándose bien en las mediciones de creatinina en suero o en la producción de orina. Utilizando el mismo ejemplo comentado anteriormente (0 frente a R, I, F), para aquellos pacientes adjudicados al estadio R, I o F basándose solo en mediciones de creatinina en suero, la cohorte de estadio 0 puede incluir pacientes adjudicados al estadio R, I o F
35 basándose en la producción de orina; para los pacientes adjudicados al estadio R, I o F basándose solo en la producción de orina, la cohorte de estadio 0 puede incluir pacientes adjudicados al estadio R, I o F basándose en las mediciones de creatinina en suero; y para aquellos pacientes adjudicados al estadio R, I o F basándose en las mediciones de creatinina en suero o en la producción de orina, la cohorte del estadio 0 solo contiene pacientes en el estadio 0 para las mediciones de creatinina en suero y producción de orina. Además, en los datos de los pacientes
40 adjudicados basándose en las mediciones de creatinina en suero o en la producción de orina, se utilizó el método de adjudicación que produjo el estadio más grave de RIFLE.
- 45 La capacidad de diferenciar la cohorte 1 de la cohorte 2 se determinó utilizando un análisis ROC. ET es el error típico del ABC, n es el número de muestras o de pacientes (“pcts”, según se indique) individuales. Los errores típicos se calculan como se describe en Hanley, J.A., y McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology (1982) 143: 29-36; los valores de p se calcularon con una prueba Z bilateral. Un ABC $< 0,5$ indica un marcador con tendencia negativa para la comparación y un ABC $> 0,5$ indica un marcador con tendencia positiva para la comparación.
- 50 Se seleccionaron diversas concentraciones umbral (o “límite”), y se determinó la sensibilidad y especificidad asociadas para diferenciar la cohorte 1 de la cohorte 2. La RP es la razón de posibilidades calculada para la concentración límite particular y el IC del 95 % es el intervalo de confianza de la razón de posibilidades.
- 55 Tabla 1: Comparación de los niveles de marcadores en muestras recogidas de la Cohorte 1 (pacientes que no progresaron más allá del estadio 0 de RIFLE) y en muestras recogidas de sujetos a las 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el estadio R, I o F en la Cohorte 2. La proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico y el inhibidor de metaloproteinasa 2 se midieron en la orina.

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	62,9	119	62,9	76,6	62,9	79,1
Promedio	76,7	143	76,7	94,7	76,7	84,9
Desv. típ.	54,3	98,4	54,3	72,8	54,3	49,5
p (ensayo t)		5,2E-84		3,0E-6		0,12
Mín	10,0	20,0	10,0	20,0	10,0	20,0
Máx	600	600	600	564	600	234
n (Muestras)	2484	415	2484	233	2484	112
n (Pacientes)	275	415	275	233	275	112

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	72,2	131	72,2	91,2	72,2	81,8
Promedio	86,5	159	86,5	130	86,5	103
Desv. típ.	60,6	114	60,6	111	60,6	64,0
p (ensayo t)		1,8E-43		7,5E-12		0,025
Mín	10,0	20,0	10,0	20,0	10,0	20,0
Máx	600	545	600	600	600	323
n (Muestras)	4526	154	4526	99	4526	72
n (Pacientes)	518	154	518	99	518	72

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	63,6	121	63,6	77,7	63,6	81,8
Promedio	77,2	148	77,2	99,7	77,2	90,7
Desv. típ.	55,2	98,2	55,2	80,2	55,2	62,5
p (ensayo t)		1,9E-90		1,8E-8		0,015
Mín	10,0	20,0	10,0	20,0	10,0	20,0
Máx	600	600	600	564	600	383
n (Muestras)	2968	372	2968	223	2968	103
n (Pacientes)	331	372	331	223	331	103

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,73	0,71	0,75	0,58	0,62	0,59	0,56	0,58	0,57
ET	0,015	0,024	0,015	0,020	0,030	0,021	0,029	0,036	0,030
p	0	0	0	1,3E-4	7,2E-5	2,0E-5	0,025	0,017	0,024
n Cohorte 1	2484	4526	2968	2484	4526	2968	2484	4526	2968
n Cohorte 2	415	154	372	233	99	223	112	72	103
Límite 1	80,8	88,7	85,3	53,4	60,7	53,4	51,8	61,9	47,7
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	71 %	71 %	71 %
Espec. 1	64 %	62 %	67 %	40 %	41 %	40 %	39 %	42 %	34 %
Límite 2	63,2	56,8	71,4	42,7	53,2	42,4	37,8	50,2	31,9
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	50 %	37 %	56 %	29 %	34 %	28 %	24 %	31 %	17 %
Límite 3	38,6	35,6	45,6	30,7	36,8	30,8	28,3	33,0	26,4
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	24 %	18 %	32 %	17 %	19 %	17 %	15 %	16 %	12 %
Límite 4	90,2	102	89,9	90,2	102	89,9	90,2	102	89,9
Sens. 4	66 %	65 %	68 %	37 %	44 %	40 %	38 %	40 %	44 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	109	124	109	109	124	109	109	124	109
Sens. 5	54 %	53 %	56 %	30 %	38 %	32 %	26 %	31 %	32 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	145	166	146	145	166	146	145	166	146
Sens. 6	38 %	35 %	39 %	17 %	23 %	17 %	14 %	17 %	17 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart 2	1,1	1,0	1,1	1,3	1,9	1,1	0,71	1,6	0,44
Valor p	0,75	1,0	0,62	0,20	0,073	0,58	0,28	0,26	0,018
IC 95 % de	0,70	0,53	0,70	0,86	0,94	0,73	0,38	0,72	0,22

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
RP Cuart2	1,6	1,9	1,8	2,0	3,7	1,8	1,3	3,3	0,87
RP Cuart3	2,4	1,5	3,0	1,5	1,7	1,5	1,3	1,7	0,96
Valor p	2,4E-6	0,19	1,7E-7	0,063	0,13	0,049	0,28	0,15	0,89
IC 95 % de	1,7	0,82	2,0	0,98	0,86	1,0	0,79	0,82	0,56
RP Cuart3	3,5	2,7	4,6	2,2	3,4	2,3	2,3	3,7	1,7
RP Cuart4	7,0	4,9	8,6	2,1	3,1	2,2	1,5	2,3	1,4
Valor p	0	5,1E-10	0	2,7E-4	3,7E-4	7,1E-5	0,15	0,022	0,17
IC 95 % de	4,9	3,0	5,9	1,4	1,7	1,5	0,87	1,1	0,86
RP Cuart4	9,8	8,1	13	3,1	5,9	3,3	2,5	4,7	2,4

Inhibidor de metaloproteína 2

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,09	5,19	3,09	3,34	3,09	3,91
Promedio	3,72	7,09	3,72	4,34	3,72	5,28
Desv. típ.	2,77	10,4	2,77	3,73	2,77	12,0
p (ensayo t)		1,7E-40		0,0015		1,1E-5
Mín	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Máx	56,2	182	56,2	34,4	56,2	128
n (Muestras)	2484	415	2484	233	2484	112
n (Pacientes)	275	415	275	233	275	112

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,48	5,50	3,48	4,12	3,48	4,04
Promedio	4,23	8,18	4,23	5,79	4,23	5,54
Desv. típ.	3,32	16,0	3,32	5,37	3,32	5,50
p (ensayo t)		4,8E-28		5,8E-6		0,0011
Mín	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Máx	56,2	182	56,2	23,9	56,2	34,4
n (Muestras)	4526	154	4526	99	4526	72
n (Pacientes)	518	154	518	99	518	72

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,06	5,52	3,06	3,58	3,06	3,83
Promedio	3,74	7,26	3,74	4,84	3,74	6,92
Desv. típ.	2,92	9,84	2,92	5,83	2,92	19,0
p (ensayo t)		6,4E-49		7,8E-7		2,1E-12
Mín	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Máx	56,2	171	56,2	71,7	56,2	150
n (Muestras)	2968	372	2968	223	2968	103
n (Pacientes)	331	372	331	223	331	103

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,71	0,66	0,74	0,55	0,57	0,58	0,57	0,57	0,57
ET	0,015	0,024	0,015	0,020	0,030	0,021	0,029	0,035	0,030
p	0	3,5E-11	0	0,014	0,031	1,9E-4	0,014	0,065	0,015
n Cohorte 1	2484	4526	2968	2484	4526	2968	2484	4526	2968
n Cohorte 2	415	154	372	233	99	223	112	72	103
Límite 1	3,73	3,63	3,94	2,44	2,63	2,60	2,55	2,86	2,52
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	71 %	71 %	71 %
Espec. 1	61 %	52 %	65 %	38 %	35 %	42 %	40 %	39 %	40 %
Límite 2	3,03	2,65	3,35	2,00	2,04	2,17	1,98	2,13	1,79
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	49 %	35 %	55 %	28 %	24 %	32 %	27 %	25 %	23 %
Límite 3	2,02	1,76	2,28	1,32	1,33	1,51	1,49	1,34	1,45
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	29 %	19 %	35 %	13 %	11 %	17 %	17 %	11 %	16 %

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Límite 4	4,36	4,83	4,33	4,36	4,83	4,33	4,36	4,83	4,33
Sens. 4	60 %	55 %	63 %	33 %	42 %	37 %	42 %	39 %	41 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	5,28	5,96	5,23	5,28	5,96	5,23	5,28	5,96	5,23
Sens. 5	49 %	45 %	53 %	26 %	28 %	29 %	23 %	33 %	26 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	6,79	7,76	6,81	6,79	7,76	6,81	6,79	7,76	6,81
Sens. 6	35 %	28 %	38 %	14 %	19 %	16 %	13 %	18 %	17 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart 2	1,4	1,3	1,7	1,6	0,82	1,8	0,95	1,3	0,85
Valor p	0,097	0,45	0,041	0,020	0,53	0,011	0,88	0,48	0,62
IC 95 % de	0,94	0,69	1,0	1,1	0,45	1,1	0,52	0,64	0,45
RP Cuart 2	2,2	2,3	2,7	2,4	1,5	2,7	1,8	2,6	1,6
RP Cuart. 3	2,9	1,5	3,8	1,5	0,96	1,7	1,4	1,1	1,2
Valor p	3,4E-8	0,16	3,9E-9	0,063	0,88	0,014	0,26	0,85	0,55
IC 95 % de	2,0	0,85	2,4	0,98	0,53	1,1	0,79	0,52	0,66
RP Cuart. 3	4,2	2,7	5,8	2,2	1,7	2,7	2,4	2,2	2,2
RP Cuart. 4	6,8	4,2	9,9	1,8	1,5	2,3	1,8	1,8	1,9
Valor p	0	1,9E-8	0	0,0060	0,11	1,0E-4	0,028	0,080	0,020
IC 95 % de	4,8	2,5	6,6	1,2	0,90	1,5	1,1	0,93	1,1
RP Cuart.4	9,7	6,8	15	2,6	2,6	3,5	3,1	3,5	3,3

Producción de orina ajustada al peso

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,08	0,402	1,08	0,710	1,08	0,927
Promedio	1,56	0,712	1,56	1,06	1,56	1,33
Desv. típ.	1,60	1,14	1,60	1,21	1,60	1,42
p (ensayo t)		6,9E-24		8,2E-6		0,15
Mín	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5
Máx	21,5	10,6	21,5	11,1	21,5	7,59
n (Muestras)	2076	408	2076	224	2076	107
n (Pacientes)	273	408	273	224	273	107

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,833	0,559	0,833	0,659	0,833	0,715
Promedio	1,27	0,969	1,27	1,01	1,27	0,994
Desv. típ.	1,43	1,27	1,43	1,48	1,43	1,06
p (ensayo t)		0,012		0,083		0,13
Mín	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5
Máx	21,5	8,93	21,5	11,1	21,5	5,87
n (Muestras)	3878	145	3878	94	3878	61
n (Pacientes)	515	145	515	94	515	61

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,07	0,359	1,07	0,674	1,07	0,933
Promedio	1,57	0,568	1,57	0,982	1,57	1,43
Desv. típ.	1,65	0,945	1,65	0,942	1,65	1,64
p (ensayo t)		2,2E-29		3,0E-7		0,40
Mín	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5
Máx	21,5	10,6	21,5	6,61	21,5	9,82
n (Muestras)	2518	371	2518	216	2518	100
n (Pacientes)	331	371	331	216	331	100

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,19	0,38	0,14	0,35	0,41	0,33	0,42	0,43	0,44
ET	0,013	0,025	0,013	0,021	0,031	0,021	0,029	0,038	0,030

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
p	0	1,7E-6	0	1,5E-13	0,0048	2,2E-16	0,0094	0,071	0,035
nCohorte 1	2076	3878	2518	2076	3878	2518	2076	3878	2518
nCohorte 2	408	145	371	224	94	216	107	61	100
Límite 1	0,291	0,392	0,266	0,503	0,472	0,498	0,623	0,487	0,632
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	3 %	16 %	3 %	13 %	23 %	12 %	21 %	24 %	22 %
Límite 2	0,236	0,309	0,214	0,406	0,327	0,406	0,497	0,368	0,510
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Espec.2	3 %	10 %	2 %	8 %	11 %	8 %	12 %	14 %	13 %
Límite 3	0,147	0,209	0,125	0,256	0,240	0,256	0,342	0,211	0,342
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	1 %	5 %	1 %	3 %	6 %	3 %	5 %	5 %	5 %
Límite 4	1,65	1,32	1,64	1,65	1,32	1,64	1,65	1,32	1,64
Sens. 4	8 %	17 %	5 %	17 %	19 %	15 %	18 %	25 %	20 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	2,12	1,78	2,13	2,12	1,78	2,13	2,12	1,78	2,13
Sens. 5	7 %	12 %	5 %	12 %	10 %	11 %	12 %	8 %	13 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	3,07	2,63	3,07	3,07	2,63	3,07	3,07	2,63	3,07
Sens. 6	4 %	7 %	2 %	5 %	3 %	5 %	8 %	7 %	10 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	0,90	1,1	0,83	1,0	1,5	1,0	2,2	1,4	2,1
Valor p	0,69	0,77	0,60	1,0	0,25	0,89	0,013	0,41	0,018
IC 95 % de	0,53	0,61	0,42	0,61	0,76	0,62	1,2	0,62	1,1
RP Cuart. 2	1,5	1,9	1,7	1,6	2,9	1,7	4,1	3,2	4,0
RP Cuart. 3	2,3	1,7	2,9	1,8	1,6	1,8	1,7	1,7	1,5
Valor p	2,9E-4	0,054	1,9E-4	0,012	0,15	0,017	0,11	0,18	0,25
IC 95 % de	1,5	0,99	1,6	1,1	0,84	1,1	0,89	0,78	0,76
RP Cuart.3	3,5	2,8	4,9	2,8	3,1	2,8	3,3	3,8	2,9
RP Cuart. 4	16	2,7	26	3,5	2,2	3,9	2,4	2,0	2,2
Valor p	0	8,8E-5	0	1,7E-9	0,010	2,2E-10	0,0048	0,071	0,013
IC 95 % de	11	1,6	16	2,3	1,2	2,6	1,3	0,94	1,2
RP Cuart.4	24	4,4	43	5,3	4,2	6,0	4,5	4,3	4,1

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	59,4	298	59,4	106	59,4	92,9
Promedio	52600	397000	52600	214000	52600	172000
Desv. típ.	638000	2620000	638000	1960000	638000	1250000
p (ensayo t)		1,7E-7		0,0078		0,077
Mín	0,929	1,89	0,929	2,22	0,929	3,01
Máx	1,26E7	2,66E7	1,26E7	2,15E7	1,26E7	9700000
n (Muestras)	2069	408	2069	223	2069	107
n (Pacientes)	273	408	273	223	273	107

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	87,7	259	87,7	154	87,7	127
Promedio	79400	420000	79400	767000	79400	497000
Desv. típ.	922000	3270000	922000	4670000	922000	2730000
p (ensayo t)		2,5E-4		E6E-8		9,2E-4
Mín	0,929	2,58	0,929	2,22	0,929	4,41
Máx	2,49E7	2,88E7	2,49E7	3,83E7	2,49E7	1,67E7
n (Muestras)	3862	145	3862	93	3862	61
n (Pacientes)	515	145	515	93	515	61

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	60,7	333	60,7	116	60,7	90,4
Promedio	53800	608000	53800	122000	53800	184000
Desv. típ.	637000	4150000	637000	1360000	637000	1300000
p (ensayo t)		5,8E-10		0,18		0,058
Mín	0,929	1,89	0,929	4,75	0,929	3,01
Máx	1,26E7	6,00E7	1,26E7	1,85E7	1,26E7	9700000
n (Muestras)	2509	370	2509	215	2509	100
n (Pacientes)	331	370	331	215	331	100

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,82	0,69	0,85	0,64	0,62	0,65	0,59	0,59	0,57
ET	0,013	0,025	0,013	0,021	0,031	0,021	0,030	0,039	0,030
p	0	6,7E-15	0	2,9E-11	1,6E-4	2,6E-13	0,0032	0,018	0,017
n Cohorte 1	2069	3862	2509	2069	3862	2509	2069	3862	2509
n Cohorte 2	408	145	370	223	93	215	107	61	100
Límite 1	161	116	207	56,4	68,0	60,0	50,1	75,1	40,9
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	81 %	59 %	86 %	48 %	43 %	50 %	44 %	46 %	37 %
Límite 2	104	69,8	141	37,5	44,3	39,7	24,3	51,9	24,0
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	69 %	44 %	77 %	35 %	31 %	36 %	25 %	35 %	24 %
Límite 3	58,2	36,4	77,2	23,9	28,0	24,0	15,1	20,0	15,1
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	49 %	26 %	59 %	25 %	21 %	24 %	17 %	16 %	16 %
Límite 4	110	168	111	110	168	111	110	168	111
Sens. 4	79 %	58 %	85 %	48 %	46 %	51 %	42 %	41 %	43 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	152	248	154	152	248	154	152	248	154
Sens. 5	71 %	50 %	78 %	38 %	30 %	39 %	35 %	25 %	32 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	244	412	248	244	412	248	244	412	248
Sens. 6	58 %	28 %	65 %	21 %	19 %	25 %	16 %	15 %	16 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,3	1,7	1,1	1,8	1,1	1,6	0,86	1,8	0,86
Valor p	0,34	0,13	0,73	0,023	0,86	0,059	0,63	0,20	0,63
IC 95 % de	0,76	0,85	0,57	1,1	0,52	0,98	0,46	0,73	0,46
RP Cuart. 2	2,3	3,4	2,2	2,9	2,2	2,7	1,6	4,2	1,6
RP Cuart. 3	3,5	2,8	3,6	2,3	1,8	2,5	1,1	2,4	0,95
Valor p	1,8E-7	0,0020	8,1E-6	6,4E-4	0,065	2,0E-4	0,76	0,039	0,88
IC 95 % de	2,2	1,4	2,1	1,4	0,96	1,5	0,61	1,0	0,52
RP Cuart. 3	5,7	5,2	6,4	3,7	3,4	4,0	2,0	5,5	1,8
RP Cuart. 4	20	6,1	28	3,9	2,4	4,0	2,0	2,5	1,8
Valor p	0	2,3E-9	0	2,8E-9	0,0054	1,9E-9	0,011	0,027	0,037
IC 95 % de	13	3,4	17	2,5	1,3	2,6	1,2	1,1	1,0
RP Cuart. 4	31	11	47	6,0	4,4	6,4	3,4	5,8	3,0

Inhibidor de metaloproteinasas 2 / (producción de orina ajustada al peso)

5

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,93	13,4	2,93	4,94	2,93	4,32
Promedio	2710	18000	2710	9590	2710	6780
Desv. típ.	32700	121000	32700	92800	32700	50800
p (ensayo t)		1,0E-6		0,021		0,22
Mín	0,0558	0,114	0,0558	0,120	0,0558	0,181
Máx	579000	1340000	579000	1210000	579000	449000
n (Muestras)	2069	408	2069	223	2069	107
n (Pacientes)	273	408	273	223	273	107

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	4,13	9,42	4,13	6,64	4,13	6,00
Promedio	3940	29600	3940	36300	3940	15300
Desv. tip.	45700	247000	45700	213000	45700	87100
p (ensayo t)		3,2E-6		3,1E-8		0,060
Mín	0,0558	0,134	0,0558	0,120	0,0558	0,228
Máx	1210000	2680000	1210000	1560000	1210000	601000
n (Muestras)	3862	145	3862	93	3862	61
n (Pacientes)	515	145	515	93	515	61

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,97	15,8	2,97	5,35	2,97	4,30
Promedio	2710	65900	2710	7190	2710	7260
Desv. tip.	32100	897000	32100	85600	32100	52500
p (ensayo t)		4,5E-4		0,11		0,18
Mín	0,0558	0,114	0,0558	0,182	0,0558	0,181
Máx	579000	1,71E7	579000	1210000	579000	449000
n (Muestras)	2509	370	2509	215	2509	100
n (Pacientes)	331	370	331	215	331	100

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,81	0,67	0,85	0,63	0,60	0,65	0,59	0,59	0,58
ET	0,013	0,025	0,013	0,021	0,031	0,021	0,030	0,039	0,030
p	0	2,7E-11	0	3,3E-10	0,0021	3,3E-13	0,0015	0,016	0,0053
nCohorte 1	2069	3862	2509	2069	3862	2509	2069	3862	2509
nCohorte 2	408	145	370	223	93	215	107	61	100
Límite 1	6,99	4,71	9,51	2,76	2,90	3,17	2,27	3,56	1,98
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	78 %	54 %	87 %	48 %	39 %	53 %	42 %	45 %	38 %
Límite 2	4,98	3,14	6,50	1,85	1,87	2,17	1,34	2,76	1,20
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	69 %	41 %	76 %	36 %	28 %	41 %	28 %	38 %	25 %
Límite 3	2,13	1,54	3,54	0,972	1,16	0,977	0,795	0,726	0,795
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	40 %	23 %	57 %	21 %	18 %	21 %	17 %	11 %	17 %
Límite 4	5,20	8,12	5,27	5,20	8,12	5,27	5,20	8,12	5,27
Sens. 4	79 %	53 %	85 %	48 %	45 %	51 %	43 %	44 %	45 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	7,52	11,3	7,57	7,52	11,3	7,57	7,52	11,3	7,57
Sens. 5	69 %	45 %	76 %	33 %	33 %	36 %	33 %	31 %	34 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	11,1	19,6	11,2	11,1	19,6	11,2	11,1	19,6	11,2
Sens. 6	57 %	25 %	64 %	23 %	15 %	27 %	21 %	20 %	23 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,6	1,5	1,3	1,3	1,00	1,4	1,2	1,6	0,95
Valor p	0,090	0,21	0,40	0,23	1,00	0,25	0,63	0,30	0,87
IC 95 % de	0,93	0,80	0,68	0,83	0,51	0,81	0,62	0,67	0,51
RP Cuart. 2	2,7	2,9	2,6	2,2	2,0	2,3	2,2	3,6	1,8
RP Cuart. 3	3,6	2,1	4,3	2,0	1,2	2,5	1,4	1,8	0,95
Valor p	1,2E-7	0,016	5,5E-7	0,0020	0,52	9,6E-5	0,29	0,17	0,87
IC 95 % de	2,2	1,1	2,4	1,3	0,65	1,6	0,76	0,79	0,51
RP Cuart. 3	5,7	3,8	7,7	3,1	2,4	4,0	2,5	4,1	1,8
RP Cuart. 4	19	4,8	29	3,1	2,3	3,6	2,2	2,5	1,9
Valor p	0	2,5E-8	0	2,0E-7	0,0052	1,8E-8	0,0060	0,023	0,019
IC 95 % de	12	2,8	17	2,0	1,3	2,3	1,3	1,1	1,1
RP Cuart. 4	29	8,3	49	4,7	4,1	5,6	3,8	5,4	3,3

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	42,6	111	42,6	65,8	42,6	57,8
Promedio	57,1	165	57,1	90,6	57,1	73,5
Desv. típ.	56,2	177	56,2	94,3	56,2	59,2
p (ensayo t)		6,2E-112		1,7E-15		0,0028
Min	2,00	9,20	2,00	9,29	2,00	12,8
Máx	765	1820	765	845	765	337
n (Muestras)	2355	411	2355	230	2355	110
n (Pacientes)	274	411	274	230	274	110

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	51,2	176	51,2	102	51,2	74,2
Promedio	71,3	238	71,3	154	71,3	110
Desv. típ.	73,0	234	73,0	172	73,0	88,1
p (ensayo t)		7,1E-121		6,0E-26		1,7E-5
Min	2,00	9,20	2,00	11,0	2,00	14,9
Máx	973	1820	973	1020	973	453
n (Muestras)	4314	152	4314	99	4314	68
n (Pacientes)	517	152	517	99	517	68

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	44,5	111	44,5	68,3	44,5	58,2
Promedio	60,4	170	60,4	100	60,4	95,0
Desv. típ.	60,9	187	60,9	119	60,9	102
p (ensayo t)		2,6E-109		2,0E-17		4,4E-8
Min	2,00	10,0	2,00	9,29	2,00	12,8
Máx	869	1820	869	991	869	589
n (Muestras)	2822	370	2822	220	2822	103
n (Pacientes)	330	370	330	220	330	103

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,79	0,83	0,78	0,65	0,71	0,65	0,61	0,67	0,61
ET	0,014	0,021	0,015	0,020	0,030	0,021	0,029	0,036	0,030
p	0	0	0	1,2E-13	1,4E-12	1,3E-13	1,6E-4	2,3E-6	2,8E-4
nCohorte 1	2355	4314	2822	2355	4314	2822	2355	4314	2822
nCohorte 2	411	152	370	230	99	220	110	68	103
Límite 1	67,0	105	68,4	42,1	65,7	44,4	37,5	53,6	35,4
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	72 %	82 %	71 %	49 %	63 %	50 %	44 %	52 %	39 %
Límite 2	52,8	74,4	54,8	32,7	44,2	35,0	30,3	44,3	27,3
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	61 %	68 %	61 %	38 %	43 %	38 %	34 %	43 %	28 %
Límite 3	35,0	46,3	35,5	24,5	28,2	24,5	21,2	34,6	18,1
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	41 %	45 %	39 %	26 %	25 %	24 %	20 %	32 %	15 %
Límite 4	63,3	77,4	66,3	63,3	77,4	66,3	63,3	77,4	66,3
Sens. 4	73 %	78 %	72 %	51 %	65 %	52 %	45 %	47 %	48 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	80,5	99,6	85,3	80,5	99,6	85,3	80,5	99,6	85,3
Sens. 5	65 %	74 %	62 %	40 %	51 %	40 %	30 %	37 %	35 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	112	145	118	112	145	118	112	145	118
Sens. 6	49 %	58 %	47 %	25 %	30 %	25 %	18 %	24 %	22 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,6	1,9	1,6	2,1	1,2	1,7	1,6	3,8	1,0
Valor p	0,067	0,19	0,092	0,0032	0,67	0,039	0,15	0,018	1,0
IC 95 % de	0,97	0,74	0,93	1,3	0,52	1,0	0,84	1,3	0,53

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
RP Cuart. 2	2,6	4,7	2,6	3,5	2,8	2,8	3,1	11	1,9
RP Cuart.3	3,5	2,6	3,5	2,4	2,2	2,1	2,1	5,3	1,3
Valor p	3,8E-8	0,033	1,7E-7	4,6E-4	0,037	0,0022	0,025	0,0022	0,36
IC 95 % de	2,2	1,1	2,2	1,5	1,0	1,3	1,1	1,8	0,72
RP Cuart.3	5,5	6,2	5,6	3,9	4,7	3,4	3,9	16	2,4
RP Cuart. 4	14	18	13	4,9	5,7	4,2	2,9	7,2	2,2
Valor p	0	1,6E-13	0	1,6E-11	4,7E-7	3,1E-10	6,5E-4	2,4E-4	0,0064
IC 95 % de	9,5	8,4	8,5	3,1	2,9	2,7	1,6	2,5	1,2
RP Cuart.4	22	39	20	7,7	11	6,5	5,2	20	3,8

Inhibidor de metaloproteinas 2 X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,03	4,93	2,03	2,77	2,03	2,61
Promedio	2,75	8,66	2,75	4,40	2,75	5,64
Desv. típ.	2,93	20,8	2,93	7,30	2,93	22,4
p (ensayo t)		3,9E-38		1,7E-11		7,7E-8
Mín	0,120	0,481	0,120	0,414	0,120	0,671
Máx	51,2	374	51,2	79,4	51,2	236
n (Muestras)	2355	411	2355	230	2355	110
n (Pacientes)	274	411	274	230	274	110

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,46	6,76	2,46	4,83	2,46	3,30
Promedio	3,53	13,3	3,53	6,73	3,53	6,12
Desv. típ.	4,37	32,8	4,37	7,55	4,37	10,0
p (ensayo t)		5,2E-56		2,1E-12		2,6E-6
Mín	0,120	0,762	0,120	0,523	0,120	0,600
Máx	69,5	374	69,5	46,8	69,5	79,4
n (Muestras)	4314	152	4314	99	4314	68
n (Pacientes)	517	152	517	99	517	68

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,09	5,26	2,09	3,18	2,09	2,89
Promedio	2,91	8,01	2,91	5,18	2,91	10,5
Desv. típ.	3,28	9,48	3,28	10,6	3,28	42,2
p (ensayo t)		6,0E-89		3,3E-14		1,5E-18
Mín	0,120	0,481	0,120	0,414	0,120	0,600
Máx	51,2	69,5	51,2	118	51,2	348
n (Muestras)	2822	370	2822	220	2822	103
n (Pacientes)	330	370	330	220	330	103

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,78	0,80	0,78	0,63	0,67	0,65	0,61	0,63	0,62
ET	0,014	0,022	0,015	0,020	0,030	0,021	0,029	0,037	0,030
p	0	0	0	3,1E-10	1,9E-8	9,9E-13	9,4E-5	2,7E-4	4,4E-5
nCohorte 1	2355	4314	2822	2355	4314	2822	2355	4314	2822
nCohorte 2	411	152	370	230	99	220	110	68	103
Límite 1	3,19	4,37	3,33	1,89	2,40	2,18	1,87	2,23	1,87
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	73 %	77 %	73 %	46 %	49 %	52 %	46 %	45 %	44 %
Límite 2	2,44	3,05	2,50	1,55	1,81	1,70	1,44	1,73	1,56
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	60 %	60 %	59 %	37 %	35 %	39 %	32 %	33 %	35 %
Límite 3	1,67	2,24	1,68	1,08	1,05	1,22	1,10	1,38	1,07
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	39 %	45 %	38 %	21 %	15 %	24 %	21 %	24 %	19 %

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Límite 4	3,03	3,67	3,12	3,03	3,67	3,12	3,03	3,67	3,12
Sens. 4	72 %	76 %	72 %	47 %	59 %	52 %	44 %	46 %	47 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	3,79	4,75	3,93	3,79	4,75	3,93	3,79	4,75	3,93
Sens. 5	62 %	67 %	62 %	37 %	52 %	40 %	31 %	38 %	34 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	5,20	6,62	5,54	5,20	6,62	5,54	5,20	6,62	5,54
Sens. 6	49 %	51 %	48 %	21 %	32 %	20 %	24 %	26 %	27 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,4	1,9	1,6	1,6	1,5	1,6	1,9	1,9	1,7
Valor p	0,14	0,19	0,072	0,037	0,27	0,081	0,071	0,12	0,14
IC 95 % de	0,88	0,74	0,96	1,0	0,72	0,95	0,95	0,84	0,85
RP Cuart. 2	2,3	4,7	2,7	2,6	3,1	2,6	3,7	4,3	3,3
RP Cuart. 3	3,4	3,6	3,5	2,3	1,3	2,4	2,7	1,4	2,1
Valor p	3,8E-8	0,0027	1,7E-7	3,7E-4	0,56	3,3E-4	0,0026	0,39	0,023
IC 95 % de	2,2	1,6	2,2	1,4	0,58	1,5	1,4	0,62	1,1
RP Cuart. 3	5,2	8,4	5,6	3,5	2,7	3,8	5,2	3,4	4,0
RP Cuart. 4	13	17	13	3,2	4,7	4,0	3,1	3,3	2,7
Valor p	0	6,7E-13	0	8,8E-8	1,7E-6	9,5E-10	4,6E-4	0,0020	0,0016
IC 95 % de	8,7	7,8	8,5	2,1	2,5	2,6	1,7	1,5	1,5
RP Cuart. 4	20	36	20	5,0	8,8	6,3	5,9	7,0	5,1

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	38,2	262	38,2	93,5	38,2	66,9
Promedio	38600	340000	38600	177000	38600	122000
Desv. típ.	470000	2410000	470000	1840000	470000	882000
p (ensayo t)		2,9E-7		0,0074		0,095
Mín	0,318	1,35	0,318	E84	0,318	1,69
Máx	1,01E7	3,25E7	E01E7	2,56E7	1,01E7	6960000
n (Muestras)	2003	404	2003	221	2003	105
n (Pacientes)	272	404	272	221	272	105

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	62,8	320	62,8	158	62,8	109
Promedio	60200	859000	60200	745000	60200	516000
Desv. típ.	670000	8160000	670000	4330000	670000	3160000
p (ensayo t)		3,4E-8		5,2E-12		6,8E-6
Mín	0,318	2,35	0,318	1,84	0,318	5,29
Máx	1,52E7	9,50E7	1,52E7	3,10E7	1,52E7	2,34E7
n (Muestras)	3742	143	3742	93	3742	59
n (Pacientes)	514	143	514	93	514	59

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	41,1	303	41,1	113	41,1	66,9
Promedio	43800	469000	43800	63700	43800	129000
Desv. típ.	528000	2900000	528000	657000	528000	908000
p (ensayo t)		7,0E-11		0,61		0,13
Mín	0,318	1,35	0,318	3,49	0,318	1,69
Máx	1,05E7	3,25E7	1,05E7	7390000	1,05E7	6960000
n (Muestras)	2428	368	2428	213	2428	99
n (Pacientes)	330	368	330	213	330	99

ES 2 681 955 T3

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,85	0,77	0,86	0,67	0,67	0,69	0,61	0,64	0,61
ET	0,012	0,023	0,012	0,021	0,031	0,021	0,030	0,039	0,031
p	0	0	0	0	9,0E-8	0	1,2E-4	3,0E-4	5,7E-4
nCohorte 1	2003	3742	2428	2003	3742	2428	2003	3742	2428
nCohorte 2	404	143	368	221	93	213	105	59	99
Límite 1	139	137	179	44,2	71,5	52,3	38,1	67,5	30,2
Sens. 1	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	85 %	72 %	88 %	54 %	54 %	57 %	50 %	52 %	41 %
Límite 2	95,1	100,0	111	25,2	36,7	30,0	21,8	50,6	18,8
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	76 %	63 %	78 %	37 %	37 %	41 %	33 %	44 %	28 %
Límite 3	48,2	42,4	68,9	15,8	21,9	17,8	11,8	25,6	10,7
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	92 %	91 %
Espec. 3	57 %	40 %	65 %	26 %	25 %	27 %	20 %	28 %	18 %
Límite 4	77,4	130	81,0	77,4	130	81,0	77,4	130	81,0
Sens. 4	85 %	73 %	86 %	53 %	57 %	58 %	46 %	47 %	47 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	112	199	119	112	199	119	112	199	119
Sens. 5	76 %	59 %	79 %	47 %	40 %	47 %	36 %	34 %	37 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	188	364	202	188	364	202	188	364	202
Sens. 6	61 %	47 %	64 %	27 %	25 %	28 %	18 %	17 %	21 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,3	1,8	1,3	1,6	1,6	1,7	0,64	2,4	0,89
Valor p	0,35	0,20	0,46	0,070	0,24	0,058	0,22	0,098	0,73
IC 95 % de	0,72	0,74	0,63	0,96	0,73	0,98	0,32	0,85	0,46
RP Cuart.2	2,5	4,2	2,7	2,7	3,6	3,0	1,3	6,9	1,7
RP Cuart. 3	4,4	4,0	4,5	2,3	2,2	2,3	1,5	4,1	1,00
Valor p	4,2E-8	5,5E-4	1,5E-6	8,3E-4	0,037	0,0016	0,19	0,0052	1,00
IC 95 % de	2,6	1,8	2,4	1,4	1,0	1,4	0,82	1,5	0,52
RP Cuart.3	7,5	8,7	8,3	3,8	4,7	3,9	2,6	11	1,9
RP Cuart. 4	30	12	36	5,2	4,7	6,1	2,3	4,5	2,4
Valor p	0	1,5E-11	0	2,0E-12	1,3E-5	1,8E-13	0,0035	0,0026	0,0017
IC 95 % de	18	5,9	20	3,3	2,3	3,8	1,3	1,7	1,4
RP Cuart.4	49	25	63	8,3	9,3	9,8	3,9	12	4,2

Inhibidor de metaloproteinas 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,91	12,1	1,91	4,27	1,91	3,02
Promedio	1990	16000	1990	6600	1990	4680
Desv. típ.	24600	119000	24600	60100	24600	33800
p (ensayo t)		1,8E-6		0,031		0,29
Mín	0,0191	0,0807	0,0191	0,110	0,0191	0,0985
Máx	548000	1740000	548000	707000	548000	270000
n (Muestras)	2003	404	2003	221	2003	105
n (Pacientes)	272	404	272	221	272	105

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,99	12,3	2,99	7,27	2,99	4,15
Promedio	3040	71600	3040	35600	3040	17200
Desv. típ.	34700	745000	34700	203000	34700	111000
p (ensayo t)		4,2E-8		2,7E-11		0,0037
Mín	0,0191	0,122	0,0191	0,110	0,0191	0,221
Máx	748000	8840000	748000	1340000	748000	842000
n (Muestras)	3742	143	3742	93	3742	59
n (Pacientes)	514	143	514	93	514	59

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,01	14,5	2,01	4,82	2,01	3,54
Promedio	2180	35400	2180	3530	2180	4960
Desv. típ.	26400	353000	26400	37800	26400	34800
p (ensayo t)		5,2E-6		0,49		0,31
Mín	0,0191	0,0807	0,0191	0,133	0,0191	0,0985
Máx	548000	6330000	548000	485000	548000	270000
n (Muestras)	2428	368	2428	213	2428	99
n (Pacientes)	330	368	330	213	330	99

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,84	0,75	0,86	0,66	0,65	0,68	0,62	0,63	0,61
ET	0,013	0,024	0,012	0,021	0,031	0,021	0,030	0,039	0,031
p	0	0	0	2,2E-15	2,5E-6	0	8,3E-5	0,0010	3,1E-4
nCohorte 1	2003	3742	2428	2003	3742	2428	2003	3742	2428
nCohorte 2	404	143	368	221	93	213	105	59	99
Límite 1	5,97	5,48	7,88	1,99	3,02	2,54	1,60	2,82	1,45
Sens. 1	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	83 %	67 %	87 %	51 %	50 %	58 %	44 %	48 %	40 %
Límite 2	4,44	3,87	5,45	1,23	1,34	1,59	1,18	2,33	1,04
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	75 %	57 %	79 %	37 %	29 %	43 %	36 %	44 %	32 %
Límite 3	2,01	1,98	2,94	0,627	0,847	0,698	0,540	1,01	0,540
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	92 %	91 %
Espec. 3	52 %	39 %	62 %	22 %	21 %	23 %	19 %	24 %	18 %
Límite 4	3,67	6,11	3,82	3,67	6,11	3,82	3,67	6,11	3,82
Sens. 4	84 %	65 %	87 %	54 %	54 %	57 %	45 %	44 %	47 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	5,38	9,09	5,63	5,38	9,09	5,63	5,38	9,09	5,63
Sens. 5	75 %	55 %	79 %	43 %	42 %	47 %	35 %	36 %	37 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	8,42	17,4	9,23	8,42	17,4	9,23	8,42	17,4	9,23
Sens. 6	61 %	39 %	65 %	29 %	24 %	27 %	23 %	17 %	25 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,4	1,8	1,5	1,4	0,75	1,4	1,1	2,2	1,1
Valor p	0,29	0,16	0,29	0,17	0,45	0,23	0,74	0,12	0,87
IC 95 % de	0,76	0,79	0,72	0,86	0,35	0,81	0,58	0,83	0,56
RP Cuart. 2	2,5	4,1	3,0	2,3	1,6	2,3	2,1	5,8	2,0
RP Cuart. 3	4,8	3,4	5,0	1,9	1,3	2,1	1,5	2,7	0,94
Valor p	2,5E-9	0,0014	2,6E-7	0,0081	0,41	0,0035	0,22	0,039	0,86
IC 95 % de	2,9	1,6	2,7	1,2	0,68	1,3	0,79	1,1	0,49
RP Cuart. 3	8,0	7,2	9,1	3,1	2,5	3,4	2,7	6,9	1,8
RP Cuart. 4	26	11	34	4,3	2,8	4,7	2,4	4,1	2,3
Valor p	0	2,1E-11	0	6,1E-11	4,3E-4	4E-11	0,0027	0,0022	0,0033
IC 95 % de	16	5,3	19	2,8	1,6	3,0	1,4	1,7	1,3
RP Cuart. 4	43	21	61	6,6	5,1	7,4	4,2	10	4,0

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteínasa 2

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,199	0,617	0,199	0,254	0,199	0,295
Promedio	0,388	1,40	0,388	0,578	0,388	0,632
Desv. típ.	0,631	2,94	0,631	1,03	0,631	2,20
p (ensayo t)		1,1E-50		4,1E-5		1,0E-3
Mín	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240
Máx	13,2	39,1	13,2	8,59	13,2	23,3
n (Muestras)	2484	415	2484	233	2484	112
n (Pacientes)	275	415	275	233	275	112

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,253	0,727	0,253	0,429	0,253	0,342
Promedio	0,507	1,78	0,507	1,20	0,507	0,708
Desv. típ.	0,852	4,21	0,852	2,14	0,852	0,871
p (ensayo t)		2,9E-42		3,2E-14		0,048
Mín	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0252
Máx	16,4	39,1	16,4	11,9	16,4	4,49
n (Muestras)	4526	154	4526	99	4526	72
n (Pacientes)	518	154	518	99	518	72

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,196	0,672	0,196	0,275	0,196	0,296
Promedio	0,390	1,59	0,390	0,787	0,390	0,968
Desv. típ.	0,640	5,56	0,640	2,77	0,640	3,47
p (ensayo t)		8,8E-29		2,7E-9		1,2E-10
Mín	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240
Máx	13,2	103	13,2	39,1	13,2	26,8
n (Muestras)	2968	372	2968	223	2968	103
n (Pacientes)	331	372	331	223	331	103

	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,73	0,70	0,76	0,57	0,60	0,59
ET	0,015	0,024	0,015	0,020	0,030	0,021
p	0	4,4E-16	0	9,7E-4	0,0012	2,9E-5
n Cohorte 1	2484	4526	2968	2484	4526	2968
n Cohorte 2	415	154	372	233	99	223
Límite 1	0,332	0,333	0,375	0,141	0,156	0,159
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %
Espec. 1	66 %	58 %	69 %	41 %	37 %	44 %
Límite 2	0,191	0,159	0,238	0,0908	0,103	0,103
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	49 %	37 %	56 %	29 %	27 %	32 %
Límite 3	0,0835	0,0769	0,118	0,0497	0,0610	0,0507
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	27 %	21 %	36 %	17 %	17 %	15 %
Límite 4	0,386	0,488	0,381	0,386	0,488	0,381
Sens. 4	66 %	59 %	70 %	36 %	47 %	40 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	0,556	0,702	0,554	0,556	0,702	0,554
Sens. 5	53 %	53 %	57 %	27 %	34 %	28 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	0,919	1,20	0,938	0,919	1,20	0,938
Sens. 6	38 %	35 %	39 %	15 %	23 %	17 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,3	1,5	1,6	1,4	1,2	1,3
Valor p	0,18	0,22	0,071	0,095	0,63	0,27
IC 95 % de	0,88	0,80	0,96	0,94	0,62	0,83
RP Cuart.2	2,0	2,8	2,5	2,2	2,2	2,0
RP Cuart. 3	2,4	1,7	3,4	1,5	1,1	1,8
Valor p	3,6E-6	0,077	5,9E-8	0,063	0,74	0,0081
IC 95 % de	1,7	0,94	2,2	0,98	0,59	1,2
RP Cuart.3	3,6	3,2	5,2	2,2	2,1	2,7
RP Cuart. 4	7,2	5,2	9,9	2,0	2,3	2,2
Valor p	0	1,1E-9	0	8,8E-4	0,0044	2,0E-4
IC 95 % de	5,1	3,1	6,6	1,3	1,3	1,4
RP Cuart.4	10	8,8	15	2,9	4,0	3,2

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteínasa 2 X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,127	0,571	0,127	0,212	0,127	0,221
Promedio	0,291	1,78	0,291	0,593	0,291	0,764
Desv. típ.	0,597	5,15	0,597	1,41	0,597	4,10
p (ensayo t)		1,3E-40		7,6E-10		3,3E-6
Mín	0,00240	0,0120	0,00240	0,0116	0,00240	0,0182
Máx	14,6	64,2	14,6	12,9	14,6	43,1
n (Muestras)	2355	411	2355	230	2355	110
n (Pacientes)	274	411	274	230	274	110

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,181	0,931	0,181	0,404	0,181	0,233
Promedio	0,443	2,88	0,443	1,47	0,443	0,814
Desv. típ.	1,05	7,80	1,05	3,15	1,05	1,46
p (ensayo t)		5,1E-61		1,3E-18		0,0041
Mín	0,00240	0,0152	0,00240	0,0185	0,00240	0,0178
Máx	31,2	64,2	31,2	20,2	31,2	10,4
n (Muestras)	4314	152	4314	99	4314	68
n (Pacientes)	517	152	517	99	517	68

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,133	0,610	0,133	0,233	0,133	0,239
Promedio	0,309	1,70	0,309	0,935	0,309	1,60
Desv. típ.	0,658	3,51	0,658	4,52	0,658	7,48
p (ensayo t)		8,8E-74		7,8E-11		7,8E-17
Mín	0,00240	0,0120	0,00240	0,0116	0,00240	0,0182
Máx	14,6	38,0	14,6	64,1	14,6	62,2
n (Muestras)	2822	370	2822	220	2822	103
n (Pacientes)	330	370	330	220	330	103

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,78	0,78	0,79	0,62	0,66	0,63	0,60	0,63	0,60
ET	0,014	0,022	0,014	0,020	0,030	0,021	0,029	0,037	0,030
p	0	0	0	1,7E-8	2,0E-7	2,5E-10	6,3E-4	3,9E-4	6,1E-4
nCohorte 1	2355	4314	2822	2355	4314	2822	2355	4314	2822
nCohorte 2	411	152	370	230	99	220	110	68	103
Límite 1	0,285	0,392	0,319	0,113	0,193	0,125	0,108	0,153	0,104
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	72 %	73 %	74 %	46 %	52 %	48 %	45 %	45 %	42 %
Límite 2	0,180	0,195	0,213	0,0738	0,0885	0,0895	0,0686	0,115	0,0614
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	59 %	52 %	63 %	34 %	31 %	38 %	32 %	38 %	28 %
Límite 3	0,0763	0,123	0,0921	0,0372	0,0514	0,0446	0,0335	0,0686	0,0280
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	35 %	40 %	38 %	19 %	21 %	22 %	17 %	26 %	13 %
Límite 4	0,257	0,361	0,265	0,257	0,361	0,265	0,257	0,361	0,265
Sens. 4	73 %	71 %	75 %	45 %	55 %	48 %	42 %	47 %	46 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	0,384	0,533	0,399	0,384	0,533	0,399	0,384	0,533	0,399
Sens. 5	62 %	65 %	63 %	33 %	42 %	36 %	33 %	38 %	35 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	0,648	0,930	0,689	0,648	0,930	0,689	0,648	0,930	0,689
Sens. 6	47 %	50 %	45 %	21 %	28 %	22 %	18 %	26 %	19 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	2,1	1,8	1,7	2,0	0,93	2,1	1,2	3,2	0,95
Valor p	0,0037	0,13	0,049	0,0029	0,85	0,0037	0,63	0,013	0,87
IC 95 % de	1,3	0,83	1,0	1,3	0,45	1,3	0,62	1,3	0,50

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
RP Cuart.2	3,4	3,9	2,9	3,2	1,9	3,4	2,2	8,0	1,8
RP Cuart. 3	3,8	1,8	3,8	2,1	1,5	2,3	1,8	2,4	1,2
Valor p	8,8E-9	0,13	5,6E-8	0,0012	0,25	5,6E-4	0,046	0,081	0,64
IC 95 % de	2,4	0,83	2,4	1,4	0,76	1,4	1,0	0,90	0,63
RP Cuart.3	6,1	3,9	6,2	3,4	2,9	3,8	3,3	6,1	2,1
RP Cuart. 4	15	12	15	3,3	3,3	3,9	2,2	4,9	2,1
Valor p	0	2,1E-13	0	1,1E-7	6,6E-5	5,1E-9	0,0055	4,0E-4	0,0072
IC 95 % de	9,8	6,0	9,3	2,1	1,8	2,5	1,3	2,0	1,2
RP Cuart.4	23	22	23	5,0	5,9	6,1	4,0	12	3,6

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteinasas 2 / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,179	1,57	0,179	0,359	0,179	0,385
Promedio	207	3180	207	1690	207	633
Desv. típ.	2830	27400	2830	17300	2830	4790
p (ensayo t)		1,7E-6		4,7E-4		0,15
Mín	0,00112	0,00227	0,00112	0,00266	0,00112	0,00361
Máx	73000	344000	73000	224000	73000	43600
n (Muestras)	2069	408	2069	223	2069	107
n (Pacientes)	273	408	273	223	273	107

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,311	1,29	0,311	0,686	0,311	0,625
Promedio	412	7810	412	9330	412	2380
Desv. típ.	6490	70000	6490	64900	6490	14000
p (ensayo t)		3,0E-9		7,0E-13		0,022
Mín	0,00112	0,00310	0,00112	0,00266	0,00112	0,00529
Máx	247000	772000	247000	600000	247000	100000
n (Muestras)	3862	145	3862	93	3862	61
n (Pacientes)	515	145	515	93	515	61

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,184	1,94	0,184	0,441	0,184	0,387
Promedio	203	31300	203	1160	203	677
Desv. típ.	2730	534000	2730	15400	2730	4960
p (ensayo t)		0,0036		0,0075		0,10
Mín	0,00112	0,00227	0,00112	0,00570	0,00112	0,00361
Máx	73000	1,03E7	73000	224000	73000	43600
n (Muestras)	2509	370	2509	215	2509	100
n (Pacientes)	331	370	331	215	331	100

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,81	0,70	0,84	0,62	0,60	0,64	0,59	0,60	0,58
ET	0,014	0,025	0,013	0,021	0,031	0,021	0,030	0,039	0,030
p	0	1,3E-15	0	1,7E-8	9,0E-4	8,9E-11	0,0017	0,012	0,0066
nCohorte 1	2069	3862	2509	2069	3862	2509	2069	3862	2509
nCohorte 2	408	145	370	223	93	215	107	61	100
Límite 1	0,632	0,427	0,888	0,143	0,179	0,182	0,135	0,212	0,109
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	77 %	57 %	83 %	45 %	39 %	50 %	43 %	42 %	38 %
Límite 2	0,354	0,248	0,507	0,0822	0,0794	0,0934	0,0522	0,156	0,0432
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	65 %	45 %	72 %	33 %	25 %	35 %	26 %	36 %	23 %
Límite 3	0,137	0,0797	0,208	0,0448	0,0512	0,0435	0,0205	0,0240	0,0217
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Espec. 3	44 %	25 %	52 %	24 %	20 %	23 %	14 %	12 %	15 %
Límite 4	0,438	0,791	0,446	0,438	0,791	0,446	0,438	0,791	0,446
Sens. 4	77 %	60 %	82 %	46 %	45 %	49 %	43 %	44 %	43 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	0,754	1,33	0,752	0,754	1,33	0,752	0,754	1,33	0,752
Sens. 5	68 %	50 %	73 %	31 %	30 %	33 %	30 %	31 %	31 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	1,39	2,74	1,42	1,39	2,74	1,42	1,39	2,74	1,42
Sens. 6	54 %	34 %	59 %	20 %	20 %	23 %	18 %	16 %	19 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,4	1,4	1,4	1,7	0,83	1,6	0,71	1,9	0,60
Valor p	0,25	0,32	0,28	0,028	0,60	0,084	0,31	0,15	0,14
IC 95 % de	0,81	0,72	0,76	1,1	0,42	0,94	0,36	0,80	0,31
RP Cuart. 2	2,3	2,7	2,6	2,7	1,7	2,6	1,4	4,5	1,2
RP Cuart. 3	3,3	2,2	3,7	2,2	1,5	2,4	1,5	2,1	1,1
Valor p	2,1E-7	0,014	1,9E-6	8,9E-4	0,23	1,9E-4	0,20	0,077	0,77
IC 95 % de	2,1	1,2	2,1	1,4	0,79	1,5	0,82	0,92	0,61
RP Cuart. 3	5,2	4,0	6,3	3,4	2,7	3,9	2,6	5,0	1,9
RP Cuart. 4	16	5,5	23	3,1	1,9	3,5	2,0	2,7	1,7
Valor p	0	2,8E-9	0	4,5E-7	0,027	5,5E-8	0,010	0,019	0,052
IC 95 % de	11	3,1	14	2,0	1,1	2,2	1,2	1,2	1,00
RP Cuart. 4	25	9,6	37	4,7	3,4	5,4	3,5	6,0	2,9

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteinasas 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,126	1,45	0,126	0,295	0,126	0,245
Promedio	148	2900	148	1190	148	433
Desv. típ.	2040	27600	2040	11900	2040	3150
p (ensayo t)		1,0E-5		5,3E-4		0,18
Mín	0,000381	0,00161	0,000381	0,00221	0,000381	0,00257
Máx	58400	435000	58400	152000	58400	26200
n (Muestras)	2003	404	2003	221	2003	105
n (Pacientes)	272	404	272	221	272	105

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,218	1,62	0,218	0,723	0,218	0,422
Promedio	292	20000	292	8510	292	2780
Desv. típ.	4050	214000	4050	54800	4050	18500
p (ensayo t)		2,1E-8		9,5E-17		4,3E-5
Mín	0,000381	0,00282	0,000381	0,00221	0,000381	0,00635
Máx	151000	2550000	151000	486000	151000	141000
n (Muestras)	3742	143	3742	93	3742	59
n (Pacientes)	514	143	514	93	514	59

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,133	1,63	0,133	0,379	0,133	0,266
Promedio	157	13600	157	517	157	460
Desv. típ.	2080	200000	2080	6290	2080	3250
p (ensayo t)		9,4E-4		0,060		0,17
Mín	0,000381	0,00161	0,000381	0,00419	0,000381	0,00257
Máx	58400	3800000	58400	89500	58400	26200
n (Muestras)	2428	368	2428	213	2428	99
n (Pacientes)	330	368	330	213	330	99

ES 2 681 955 T3

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,84	0,76	0,85	0,65	0,64	0,67	0,61	0,62	0,60
ET	0,013	0,024	0,013	0,021	0,031	0,021	0,030	0,039	0,031
p	0	0	0	1,2E-12	3,9E-6	3,3E-15	1,6E-4	0,0015	7,3E-4
nCohorte 1	2003	3742	2428	2003	3742	2428	2003	3742	2428
nCohorte 2	404	143	368	221	93	213	105	59	99
Límite 1	0,571	0,515	0,776	0,0983	0,186	0,161	0,0975	0,203	0,0762
Sens. 1	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	83 %	67 %	86 %	45 %	47 %	55 %	45 %	48 %	39 %
Límite 2	0,339	0,337	0,482	0,0605	0,0725	0,0728	0,0394	0,140	0,0333
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	71 %	58 %	78 %	35 %	30 %	37 %	29 %	41 %	25 %
Límite 3	0,151	0,122	0,189	0,0271	0,0356	0,0323	0,0180	0,0307	0,0173
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	92 %	91 %
Espec. 3	55 %	38 %	59 %	23 %	20 %	24 %	18 %	19 %	17 %
Límite 4	0,309	0,573	0,333	0,309	0,573	0,333	0,309	0,573	0,333
Sens. 4	81 %	69 %	84 %	49 %	57 %	53 %	45 %	44 %	45 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	0,492	1,01	0,525	0,492	1,01	0,525	0,492	1,01	0,525
Sens. 5	75 %	57 %	79 %	42 %	39 %	45 %	32 %	37 %	36 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	0,994	2,27	1,13	0,994	2,27	1,13	0,994	2,27	1,13
Sens. 6	58 %	46 %	61 %	25 %	22 %	24 %	22 %	24 %	24 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,1	1,3	1,1	1,5	1,4	1,4	0,89	2,4	0,80
Valor p	0,77	0,53	0,73	0,086	0,35	0,19	0,73	0,081	0,51
IC 95 % de	0,61	0,57	0,57	0,94	0,68	0,84	0,46	0,90	0,42
RP Cuart.2	2,0	3,0	2,2	2,5	3,0	2,4	1,7	6,2	1,5
RP Cuart. 3	4,1	3,1	4,0	2,1	1,9	2,4	1,6	2,7	1,00
Valor p	1,3E-8	0,0023	1,3E-6	0,0018	0,066	5,3E-4	0,11	0,039	1,00
IC 95 % de	2,5	1,5	2,3	1,3	0,96	1,5	0,90	1,1	0,54
RP Cuart.3	6,7	6,3	7,0	3,4	3,9	3,8	2,9	6,9	1,8
RP Cuart. 4	22	9,8	28	3,9	3,5	4,4	2,1	3,9	2,0
Valor p	0	1,2E-11	0	1,4E-9	1,5E-4	2,0E-10	0,0081	0,0031	0,014
IC 95 % de	14	5,1	16	2,5	1,8	2,8	1,2	1,6	1,1
RP Cuart.4	35	19	46	6,0	6,7	6,9	3,7	9,6	3,4

Creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,670	0,950	0,670	0,840	0,670	0,800
Promedio	0,737	1,10	0,737	0,947	0,737	0,856
Desv. típ.	0,364	0,629	0,364	0,492	0,364	0,349
p (ensayo t)		1,3E-60		3,4E-16		5,4E-4
Min	0,100	0,200	0,100	0,260	0,100	0,270
Máx	3,42	5,30	3,42	4,10	3,42	1,88
n (Muestras)	2530	421	2530	239	2530	118
n (Pacientes)	275	421	275	239	275	118

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,700	1,38	0,700	1,02	0,700	1,00
Promedio	0,805	1,50	0,805	1,13	0,805	1,06
Desv. típ.	0,439	0,796	0,439	0,643	0,439	0,642
p (ensayo t)		4,0E-77		2,5E-13		9,5E-7
Min	0,100	0,380	0,100	0,260	0,100	0,270
Máx	5,50	5,30	5,50	4,21	5,50	4,14
n (Muestras)	4713	157	4713	104	4713	72
n (Pacientes)	518	157	518	104	518	72

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,700	0,900	0,700	0,895	0,700	0,815
Promedio	0,774	1,10	0,774	0,990	0,774	0,972
Desv. típ.	0,403	0,688	0,403	0,536	0,403	0,540
p (ensayo t)		6,1E-41		4,8E-14		7,5E-7
Mín	0,100	0,200	0,100	0,300	0,100	0,300
Máx	3,42	5,30	3,42	4,10	3,42	3,98
n (Muestras)	3041	378	3041	226	3041	108
n (Pacientes)	331	378	331	226	331	108

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,71	0,82	0,67	0,65	0,70	0,64	0,62	0,66	0,63
ET	0,015	0,021	0,016	0,020	0,029	0,020	0,028	0,035	0,029
p	0	0	0	8,4E-15	1,4E-11	1,6E-12	2,9E-5	5,3E-6	8,5E-6
nCohorte 1	2530	4713	3041	2530	4713	3041	2530	4713	3041
nCohorte 2	421	157	378	239	104	226	118	72	108
Límite 1	0,700	0,990	0,690	0,670	0,790	0,670	0,660	0,740	0,690
Sens. 1	70 %	73 %	73 %	71 %	70 %	71 %	71 %	71 %	72 %
Espec. 1	58 %	76 %	49 %	50 %	59 %	47 %	50 %	55 %	49 %
Límite 2	0,610	0,890	0,590	0,590	0,690	0,590	0,560	0,650	0,590
Sens. 2	80 %	82 %	83 %	83 %	81 %	85 %	81 %	81 %	81 %
Espec. 2	45 %	68 %	36 %	38 %	45 %	36 %	36 %	42 %	36 %
Límite 3	0,490	0,690	0,490	0,490	0,490	0,490	0,400	0,470	0,460
Sens. 3	93 %	91 %	92 %	91 %	93 %	92 %	92 %	90 %	92 %
Espec. 3	24 %	45 %	22 %	24 %	19 %	22 %	15 %	17 %	19 %
Límite 4	0,820	0,900	0,870	0,820	0,900	0,870	0,820	0,900	0,870
Sens. 4	60 %	78 %	53 %	52 %	61 %	51 %	45 %	56 %	44 %
Espec. 4	70 %	73 %	70 %	70 %	73 %	70 %	70 %	73 %	70 %
Límite 5	0,940	1,02	1,00	0,940	1,02	1,00	0,940	1,02	1,00
Sens. 5	50 %	69 %	42 %	38 %	50 %	34 %	33 %	42 %	33 %
Espec. 5	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %
Límite 6	1,20	1,30	1,26	1,20	1,30	1,26	1,20	1,30	1,26
Sens. 6	32 %	54 %	30 %	19 %	25 %	20 %	15 %	17 %	19 %
Espec. 6	91 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	1,5	1,3	1,7	1,7	0,50	2,2	1,1	1,1	1,1
Valor p	0,061	0,64	0,0069	0,033	0,11	0,0013	0,87	0,83	0,86
IC 95 % de	0,98	0,49	1,2	1,0	0,21	1,4	0,55	0,47	0,52
RP Cuart.2	2,2	3,2	2,6	2,7	1,2	3,7	2,0	2,6	2,2
RP Cuart. 3	2,3	3,0	2,2	2,5	1,3	2,5	2,3	1,4	2,3
Valor p	1,0E-5	0,0067	3,0E-5	8,0E-5	0,41	2,7E-4	0,0040	0,41	0,0073
IC 95 % de	1,6	1,4	1,5	1,6	0,68	1,5	1,3	0,62	1,3
RP Cuart.3	3,3	6,8	3,3	3,9	2,5	4,0	4,1	3,2	4,3
RP Cuart. 4	6,4	16	5,0	4,0	3,8	4,2	2,4	3,8	3,0
Valor p	0	6,8E-14	0	5,4E-10	2,5E-6	7,5E-10	0,0029	2,1E-4	3,5E-4
IC 95 % de	4,5	7,7	3,6	2,6	2,2	2,7	1,3	1,9	1,6
RP Cuart.4	8,9	32	7,2	6,1	6,7	6,7	4,2	7,6	5,4

Creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,600	2,37	0,600	1,19	0,600	0,923
Promedio	588	2480	588	1080	588	1330
Desv. típ.	7100	15000	7100	9960	7100	9710
p (ensayo t)		1,0E-4		0,35		0,30
Mín	0,0159	0,0673	0,0159	0,0760	0,0159	0,0645
Máx	154000	130000	154000	119000	154000	80000
n (Muestras)	2010	404	2010	222	2010	105
n (Pacientes)	272	404	272	222	272	105

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,863	2,17	0,863	1,54	0,863	1,31
Promedio	767	3560	767	3300	767	3260
Desv. típ.	8440	29400	8440	18500	8440	19300
p (ensayo t)		0,0011		0,0060		0,029
Min	0,0159	0,102	0,0159	0,0920	0,0159	0,170
Máx	180000	330000	180000	119000	180000	140000
n (Muestras)	3758	143	3758	94	3758	59
n (Pacientes)	514	143	514	94	514	59

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,616	2,53	0,616	1,33	0,616	1,03
Promedio	687	3150	687	563	687	1420
Desv. típ.	8520	18600	8520	6100	8520	10000
p (ensayo t)		2,5E-5		0,83		0,41
Min	0,0159	0,0673	0,0159	0,0760	0,0159	0,0645
Máx	230000	214000	230000	80000	230000	80000
n (Muestras)	2437	369	2437	214	2437	99
n (Pacientes)	330	369	330	214	330	99

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,84	0,74	0,85	0,69	0,65	0,70	0,62	0,63	0,62
ET	0,013	0,024	0,013	0,020	0,031	0,021	0,030	0,039	0,031
p	0	0	0	0	1,2E-6	0	1,1E-4	9,0E-4	1,1E-4
n Cohorte 1	2010	3758	2437	2010	3758	2437	2010	3758	2437
n Cohorte 2	404	143	369	222	94	214	105	59	99
Límite 1	1,47	1,36	1,60	0,677	0,884	0,786	0,589	0,839	0,600
Sens. 1	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	83 %	68 %	84 %	55 %	51 %	60 %	49 %	49 %	49 %
Límite 2	1,12	0,906	1,20	0,494	0,569	0,537	0,408	0,643	0,403
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	81 %
Espec. 2	75 %	52 %	76 %	42 %	35 %	44 %	34 %	40 %	32 %
Límite 3	0,705	0,559	0,869	0,334	0,423	0,358	0,260	0,377	0,258
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	92 %	91 %
Espec. 3	57 %	35 %	64 %	27 %	26 %	28 %	19 %	22 %	18 %
Límite 4	0,975	1,46	1,02	0,975	1,46	1,02	0,975	1,46	1,02
Sens. 4	83 %	68 %	86 %	60 %	52 %	64 %	47 %	37 %	51 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,30	1,99	1,37	1,30	1,99	1,37	1,30	1,99	1,37
Sens. 5	75 %	54 %	76 %	45 %	38 %	47 %	30 %	29 %	32 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	1,96	3,20	2,07	1,96	3,20	2,07	1,96	3,20	2,07
Sens. 6	59 %	37 %	62 %	28 %	22 %	29 %	16 %	20 %	21 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	0,77	1,6	0,86	2,1	2,0	1,9	1,4	2,0	1,0
Valor p	0,42	0,26	0,70	0,0075	0,087	0,024	0,30	0,16	1,0
IC 95 % de	0,41	0,72	0,41	1,2	0,90	1,1	0,72	0,75	0,50
RP Cuart.2	1,5	3,3	1,8	3,6	4,5	3,3	2,9	5,4	2,0
RP Cuart. 3	4,0	2,7	4,9	2,4	2,9	2,3	2,4	3,6	1,9
Valor p	1,5E-8	0,0056	4,3E-8	0,0011	0,0056	0,0028	0,0060	0,0064	0,052
IC 95 % de	2,5	1,3	2,8	1,4	1,4	1,3	1,3	1,4	1,00
RP Cuart.3	6,4	5,4	8,7	4,1	6,3	3,9	4,6	8,9	3,4
RP Cuart. 4	22	8,5	29	6,3	4,7	6,6	2,8	3,4	2,5
Valor p	0	4,0E-11	0	6,3E-14	2,9E-5	4,0E-14	0,0011	0,0092	0,0030
IC 95 % de	14	4,5	17	3,9	2,3	4,0	1,5	1,4	1,4
RP Cuart.4	34	16	50	10	9,8	11	5,3	8,5	4,5

Tabla 2: comparación de niveles de marcadores en muestras recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no avanzaron más allá del estadio 0 o R de RIFLE) y en muestras recogidas de sujetos 0, 24 y 48 horas antes de alcanzar el estadio I o F en la cohorte 2. La proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico y el Inhibidor de metaloproteínasa 2 se midieron en la orina.

5

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	69,6	152	69,6	101	69,6	84,4
Promedio	82,8	177	82,8	128	82,8	116
Desv. típ.	56,8	114	56,8	102	56,8	95,5
p (ensayo t)		4,3E-95		4,9E-20		9,2E-8
Mín	10,0	20,0	10,0	20,0	10,0	20,0
Máx	600	600	600	600	600	564
n (Muestras)	4360	193	4360	146	4360	89
n (Pacientes)	495	193	495	146	495	89

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	73,5	127	73,5	145	73,5	122
Promedio	88,0	182	88,0	170	88,0	154
Desv. típ.	61,6	135	61,6	131	61,6	115
p (ensayo t)		4,9E-31		4,1E-22		3,9E-12
Mín	10,0	22,5	10,0	20,0	10,0	24,6
Máx	600	600	600	600	600	564
n (Muestras)	5431	61	5431	56	5431	44
n (Pacientes)	621	61	621	56	621	44

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	70,5	153	70,5	86,3	70,5	81,2
Promedio	85,4	176	85,4	120	85,4	98,3
Desv. típ.	62,6	112	62,6	89,6	62,6	73,0
p (ensayo t)		5,2E-68		1,5E-9		0,083
Mín	10,0	20,0	10,0	20,0	10,0	20,0
Máx	600	600	600	600	600	438
n (Muestras)	4633	165	4633	127	4633	72
n (Pacientes)	526	165	526	127	526	72

	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,79	0,73	0,78	0,65	0,71	0,64
ET	0,020	0,037	0,021	0,025	0,039	0,027
p	0	9,8E-10	0	5,9E-10	1,2E-7	1,9E-7
nCohorte 1	4360	5431	4633	4360	5431	4633
nCohorte 2	193	61	165	146	56	127
Límite 1	102	97,7	99,6	68,3	76,1	70,3
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %	70 %
Espec. 1	72 %	67 %	70 %	49 %	52 %	50 %
Límite 2	78,4	57,3	78,4	57,0	57,5	57,2
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	57 %	37 %	57 %	39 %	37 %	39 %
Límite 3	56,9	41,4	62,4	45,4	45,4	45,2
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	91 %
Espec. 3	39 %	23 %	44 %	28 %	26 %	28 %
Límite 4	97,9	103	99,6	97,9	103	99,6
Sens. 4	72 %	67 %	70 %	51 %	62 %	46 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	118	127	121	118	127	121
Sens. 5	62 %	51 %	62 %	42 %	57 %	39 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	158	168	162	158	168	162

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Sens. 6	48 %	46 %	48 %	22 %	36 %	20 %	21 %	34 %	14 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,5	1,0	2,0	3,0	2,2	2,9	0,87	2,5	1,0
Valor p	0,27	1,0	0,088	0,0012	0,14	0,0029	0,71	0,12	1,0
IC 95 % de	0,72	0,35	0,90	1,5	0,77	1,4	0,42	0,79	0,47
RP Cuart. 2	3,1	2,9	4,5	5,8	6,4	5,7	1,8	8,0	2,1
RP Cuart. 3	3,2	1,4	3,6	2,7	1,4	2,9	1,7	1,8	1,7
Valor p	6,1E-4	0,47	6,9E-4	0,0034	0,57	0,0029	0,094	0,37	0,11
IC 95 % de	1,6	0,54	1,7	1,4	0,44	1,4	0,91	0,51	0,89
RP Cuart. 3	6,1	3,8	7,6	5,3	4,4	5,7	3,2	6,0	3,4
RP Cuart. 4	12	5,4	13	5,9	6,7	5,1	2,0	5,8	1,4
Valor p	8,9E-16	4,6E-5	3,0E-13	2,2E-8	7,5E-5	1,0E-6	0,022	0,0012	0,30
IC 95 % de	6,4	2,4	6,5	3,2	2,6	2,7	1,1	2,0	0,72
RP Cuart. 4	21	12	25	11	17	9,8	3,7	17	2,9

Inhibidor de metaloproteinas 2

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,37	6,98	3,37	4,29	3,37	3,76
Promedio	4,03	9,91	4,03	7,65	4,03	6,12
Desv. típ.	2,96	16,8	2,96	17,1	2,96	13,5
p (ensayo t)		2,9E-68		4,3E-24		2,1E-8
Mín	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Máx	56,2	182	56,2	189	56,2	128
n (Muestras)	4360	193	4360	146	4360	89
n (Pacientes)	495	193	495	146	495	89

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,52	6,77	3,52	6,29	3,52	5,20
Promedio	4,30	13,4	4,30	12,7	4,30	6,16
Desv. típ.	3,41	28,4	3,41	27,0	3,41	4,83
p (ensayo t)		1,7E-54		1,5E-46		3,2E-4
Mín	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Máx	56,2	182	56,2	189	56,2	26,8
n (Muestras)	5431	61	5431	56	5431	44
n (Pacientes)	621	61	621	56	621	44

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,39	7,42	3,39	4,17	3,39	3,47
Promedio	4,32	9,44	4,32	6,77	4,32	6,23
Desv. típ.	6,58	14,1	6,58	11,6	6,58	14,9
p (ensayo t)		2,8E-20		6,0E-5		0,018
Mín	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Máx	225	171	225	117	225	128
n (Muestras)	4633	165	4633	127	4633	72
n (Pacientes)	526	165	526	127	526	72

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,78	0,73	0,78	0,61	0,69	0,61	0,56	0,63	0,53
ET	0,020	0,037	0,021	0,025	0,040	0,027	0,032	0,045	0,035
p	0	2,9E-10	0	5,1E-6	2,3E-6	4,1E-5	0,057	0,0031	0,45
nCohorte 1	4360	5431	4633	4360	5431	4633	4360	5431	4633
nCohorte 2	193	61	165	146	56	127	89	44	72
Límite 1	4,57	4,24	4,58	3,12	3,77	3,14	2,76	3,41	2,71
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %	70 %	71 %	70 %	71 %
Espec. 1	69 %	61 %	68 %	45 %	54 %	46 %	39 %	48 %	38 %
Límite 2	3,88	2,96	3,90	2,39	2,21	2,64	2,17	2,55	2,05

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	82 %	81 %
Espec. 2	59 %	40 %	58 %	32 %	26 %	37 %	28 %	33 %	25 %
Límite 3	2,88	2,28	2,90	1,73	1,73	1,87	0	1,63	0
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	91 %	93 %	91 %	100 %	91 %	100 %
Espec. 3	41 %	28 %	41 %	19 %	18 %	21 %	0 %	16 %	0 %
Límite 4	4,66	4,88	4,73	4,66	4,88	4,73	4,66	4,88	4,73
Sens. 4	68 %	66 %	68 %	42 %	59 %	40 %	38 %	50 %	31 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	5,69	5,98	5,80	5,69	5,98	5,80	5,69	5,98	5,80
Sens. 5	63 %	61 %	62 %	32 %	52 %	30 %	30 %	43 %	21 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	7,33	7,82	7,63	7,33	7,82	7,63	7,33	7,82	7,63
Sens. 6	48 %	41 %	48 %	21 %	43 %	17 %	20 %	20 %	17 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,9	1,2	3,0	1,4	0,60	1,8	1,6	1,5	1,5
Valor p	0,098	0,78	0,019	0,21	0,32	0,071	0,15	0,44	0,24
IC 95 % de	0,89	0,39	1,2	0,82	0,22	0,95	0,84	0,53	0,76
RP Cuart.2	4,1	3,5	7,7	2,5	1,6	3,3	3,1	4,2	3,0
RP Cuart. 3	3,8	1,5	5,5	1,8	1,1	2,2	1,3	1,2	1,3
Valor p	2,1E-4	0,44	1,5E-4	0,036	0,83	0,0087	0,40	0,78	0,48
IC 95 % de	1,9	0,53	2,3	1,0	0,47	1,2	0,68	0,39	0,64
RP Cuart.3	7,7	4,2	13	3,1	2,6	4,0	2,6	3,5	2,6
RP Cuart. 4	14	6,7	20	2,9	2,9	3,1	2,0	3,7	1,4
Valor p	1,3E-15	1,7E-5	1,3E-12	4,9E-5	0,0035	1,1E-4	0,027	0,0046	0,38
IC 95 % de	7,4	2,8	8,7	1,7	1,4	1,7	1,1	1,5	0,68
RP Cuart.4	27	16	45	4,7	6,1	5,5	3,8	9,2	2,7

Producción de orina ajustada al peso

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,924	0,308	0,924	0,568	0,924	0,717
Promedio	1,38	0,504	1,38	0,885	1,38	1,14
Desv. típ.	1,48	1,28	1,48	1,46	1,48	1,24
p (ensayo t)		9,9E-16		1,1E-4		0,13
Mín	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5
Máx	21,5	16,7	21,5	15,8	21,5	6,00
n (Muestras)	3701	193	3701	140	3701	88
n (Pacientes)	491	193	491	140	491	88

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,820	0,505	0,820	0,500	0,820	0,637
Promedio	1,25	1,05	1,25	0,642	1,25	0,851
Desv. típ.	1,41	2,29	1,41	0,542	1,41	1,05
p (ensayo t)		0,27		0,0013		0,069
Mín	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5
Máx	21,5	16,7	21,5	3,00	21,5	6,00
n (Muestras)	4661	58	4661	55	4661	41
n (Pacientes)	617	58	617	55	617	41

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,919	0,270	0,919	0,538	0,919	0,719
Promedio	1,39	0,333	1,39	0,890	1,39	1,19
Desv. típ.	1,54	0,414	1,54	1,55	1,54	1,24
p (ensayo t)		3,1E-18		4,8E-4		0,28
Mín	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5
Máx	21,5	4,67	21,5	15,8	21,5	5,71
n (Muestras)	3986	164	3986	121	3986	73
n (Pacientes)	525	164	525	121	525	73

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,15	0,34	0,10	0,32	0,32	0,32	0,42	0,36	0,43
ET	0,017	0,039	0,016	0,025	0,040	0,027	0,032	0,047	0,035
p	0	3,5E-5	0	4,8E-12	7,8E-6	2,2E-11	0,0097	0,0038	0,048
nCohorte 1	3701	4661	3986	3701	4661	3986	3701	4661	3986
nCohorte 2	193	58	164	140	55	121	88	41	73
Límite 1	0,215	0,282	0,196	0,423	0,376	0,391	0,551	0,344	0,505
Sens. 1	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	4 %	9 %	3 %	14 %	15 %	12 %	23 %	13 %	20 %
Límite 2	0,133	0,214	0,119	0,339	0,291	0,323	0,445	0,240	0,424
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	81 %
Espec. 2	2 %	5 %	2 %	8 %	9 %	7 %	15 %	6 %	14 %
Límite 3	0,0977	0,108	0,0943	0,243	0,104	0,240	0,249	0,146	0,260
Sens. 3	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	1 %	2 %	1 %	4 %	2 %	4 %	4 %	3 %	5 %
Límite 4	1,42	1,29	1,41	1,42	1,29	1,41	1,42	1,29	1,41
Sens. 4	4 %	19 %	1 %	11 %	7 %	12 %	22 %	12 %	26 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,88	1,74	1,88	1,88	1,74	1,88	1,88	1,74	1,88
Sens. 5	3 %	10 %	1 %	7 %	4 %	7 %	14 %	10 %	18 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	2,78	2,58	2,78	2,78	2,58	2,78	2,78	2,58	2,78
Sens. 6	2 %	5 %	1 %	4 %	2 %	3 %	8 %	7 %	10 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,1	0,89	2,0	2,3	3,4	2,6	1,0	1,4	0,81
Valor p	0,79	0,81	0,42	0,022	0,067	0,016	1,00	0,56	0,58
IC 95 % de	0,41	0,34	0,37	1,1	0,92	1,2	0,50	0,44	0,39
RP Cuart. 2	3,2	2,3	11	4,7	12	5,6	2,0	4,4	1,7
RP Cuart. 3	2,6	1,4	5,0	3,3	5,4	2,9	1,8	2,2	1,2
Valor p	0,033	0,39	0,037	6,9E-4	0,0075	0,0056	0,070	0,14	0,61
IC 95 % de	1,1	0,62	1,1	1,6	1,6	1,4	0,95	0,77	0,61
RP Cuart. 3	6,3	3,4	23	6,5	19	6,3	3,3	6,4	2,3
RP Cuart. 4	27	3,2	86	6,7	8,8	7,4	1,8	3,6	1,6
Valor p	0	0,0028	4,2E-10	6,9E-9	3,6E-4	2,5E-8	0,070	0,011	0,16
IC 95 % de	13	1,5	21	3,5	2,7	3,7	0,95	1,3	0,84
RP Cuart. 4	58	6,7	350	13	29	15	3,3	9,8	3,0

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	74,3	450	74,3	182	74,3	119
Promedio	76700	1180000	76700	242000	76700	416000
Desv. típ.	902000	7480000	902000	2330000	902000	2920000
p (ensayo t)		3,0E-15		0,053		0,0017
Mín	0,929	1,80	0,929	2,93	0,929	3,66
Máx	2,49E7	6,00E7	2,49E7	2,66E7	2,49E7	2,50E7
n (Muestras)	3691	191	3691	139	3691	87
n (Pacientes)	491	191	491	139	491	87

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	90,2	270	90,2	211	90,2	203
Promedio	74300	1690000	74300	624000	74300	1640000
Desv. típ.	884000	8750000	884000	3730000	884000	7400000
p (ensayo t)		1,3E-20		3,2E-5		5,4E-19
Mín	0,929	1,80	0,929	17,5	0,929	4,09
Máx	2,49E7	6,00E7	2,49E7	2,66E7	2,49E7	3,83E7
n (Muestras)	4641	57	4641	54	4641	41
n (Pacientes)	617	57	617	54	617	41

ES 2 681 955 T3

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	75,9	560	75,9	168	75,9	111
Promedio	83100	1390000	83100	58400	83100	502000
Desv. tip.	984000	8090000	984000	639000	984000	3210000
p (ensayo t)		4,0E-18		0,78		9,4E-4
Mín	0,929	4,28	0,929	2,93	0,929	3,66
Máx	2,66E7	6,00E7	2,66E7	7020000	2,66E7	2,50E7
n (Muestras)	3970	163	3970	121	3970	72
n (Pacientes)	525	163	525	121	525	72

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,87	0,71	0,89	0,69	0,72	0,68	0,60	0,68	0,56
ET	0,017	0,039	0,017	0,025	0,040	0,027	0,032	0,046	0,035
p	0	4,3E-8	0	2,1E-14	2,0E-8	1,1E-11	0,0019	7,6E-5	0,072
nCohorte 1	3691	4641	3970	3691	4641	3970	3691	4641	3970
nCohorte 2	191	57	163	139	54	121	87	41	72
Límite 1	270	148	324	94,7	138	94,7	69,2	100	59,7
Sens. 1	70 %	70 %	71 %	71 %	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	87 %	66 %	89 %	57 %	63 %	56 %	48 %	53 %	42 %
Límite 2	189	74,2	226	63,8	69,8	66,1	32,7	87,1	27,6
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	80 %	80 %	81 %
Espec. 2	78 %	45 %	82 %	45 %	43 %	45 %	27 %	49 %	23 %
Límite 3	128	35,9	155	34,4	55,0	40,2	18,3	25,4	17,5
Sens. 3	90 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	67 %	25 %	72 %	28 %	36 %	31 %	16 %	19 %	15 %
Límite 4	142	171	146	142	171	146	142	171	146
Sens. 4	88 %	65 %	91 %	55 %	65 %	54 %	44 %	56 %	36 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	204	254	209	204	254	209	204	254	209
Sens. 5	77 %	54 %	82 %	46 %	48 %	45 %	32 %	46 %	28 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	330	428	344	330	428	344	330	428	344
Sens. 6	62 %	35 %	66 %	25 %	33 %	25 %	18 %	29 %	14 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	22,0	1,6	1,5	2,3	3,4	2,0	0,64	1,00	0,75
Valor p	0,26	0,41	0,66	0,027	0,067	0,088	0,26	1,00	0,45
IC 95 % de	0,60	0,52	0,25	1,1	0,92	0,90	0,30	0,29	0,35
RP Cuart.2	6,7	4,9	9,0	4,9	12	4,5	1,4	3,5	1,6
RP Cuart. 3	6,1	2,4	10	3,4	4,4	3,9	1,6	2,2	1,3
Valor p	8,2E-4	0,099	0,0018	8,1E-4	0,022	3,4E-4	0,13	0,14	0,41
IC 95 % de	2,1	0,85	2,4	1,7	1,2	1,8	0,87	0,77	0,68
RP Cuart.3	18	6,9	44	6,9	15	8,1	3,0	6,4	2,5
RP Cuart. 4	46	6,5	79	7,8	9,5	7,0	1,9	4,0	1,4
Valor p	5,4E-14	9,9E-5	8,8E-10	1,6E-9	2,1E-4	6,4E-8	0,033	0,0053	0,26
IC 95 % de	17	2,5	20	4,0	2,9	3,5	1,1	1,5	0,76
RP Cuart.4	120	17	320	15	31	14	3,5	11	2,8

Inhibidor de metaloproteinasas 2 / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,67	21,1	3,67	8,56	3,67	5,06
Promedio	4040	135000	4040	32600	4040	20500
Desv. tip.	48800	1300000	48800	295000	48800	151000
p (ensayo t)		1,5E-9		7,5E-6		0,0044
Mín	0,0558	0,0718	0,0558	0,156	0,0558	0,210
Máx	1220000	1,71E7	1220000	3240000	1220000	1340000
n (Muestras)	3691	191	3691	139	3691	87
n (Pacientes)	491	191	491	139	491	87

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	4,27	11,7	4,27	10,9	4,27	9,27
Promedio	3820	344000	3820	83900	3820	104000
Desv. típ.	46500	2280000	46500	472000	46500	479000
p (ensayo t)		1,2E-23		1,2E-17		5,7E-23
Mín	0,0558	0,0718	0,0558	0,670	0,0558	0,248
Máx	1220000	1,71E7	1220000	3240000	1220000	2680000
n (Muestras)	4641	57	4641	54	4641	41
n (Pacientes)	617	57	617	54	617	41

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,73	24,7	3,73	8,20	3,73	4,87
Promedio	4260	159000	4260	26800	4260	24800
Desv. típ.	51700	1410000	51700	295000	51700	166000
p (ensayo t)		9,2E-12		6,7E-4		0,0020
Mín	0,0558	0,257	0,0558	0,156	0,0558	0,210
Máx	1290000	1,71E7	1290000	3240000	1290000	1340000
n (Muestras)	3970	163	3970	121	3970	72
n (Pacientes)	525	163	525	121	525	72

	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,87	0,72	0,89	0,67	0,71	0,67
ET	0,017	0,039	0,017	0,026	0,040	0,027
p	0	1,3E-8	0	7,4E-12	2,8E-7	4,6E-10
nCohorte 1	3691	4641	3970	3691	4641	3970
nCohorte 2	191	57	163	139	54	121
Límite 1	12,2	6,56	15,7	3,92	5,25	3,99
Sens. 1	70 %	70 %	71 %	71 %	70 %	70 %
Espec. 1	86 %	63 %	90 %	52 %	56 %	52 %
Límite 2	9,47	4,67	10,9	2,78	3,66	2,88
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %
Espec. 2	80 %	53 %	82 %	41 %	45 %	41 %
Límite 3	6,00	1,46	7,55	1,38	1,87	1,65
Sens. 3	90 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %
Espec. 3	66 %	22 %	72 %	23 %	27 %	27 %
Límite 4	6,85	8,25	7,03	6,85	8,25	7,03
Sens. 4	87 %	63 %	92 %	54 %	61 %	52 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	9,50	11,6	9,84	9,50	11,6	9,84
Sens. 5	80 %	53 %	84 %	45 %	46 %	41 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	15,2	19,7	16,0	15,2	19,7	16,0
Sens. 6	64 %	37 %	69 %	26 %	37 %	26 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	0,66	0,57	1,0	1,5	2,2	2,0
Valor p	0,53	0,37	1,0	0,25	0,14	0,059
IC 95 % de	0,19	0,17	0,14	0,76	0,77	0,97
RP Cuart.2	2,4	2,0	7,1	2,9	6,4	4,2
RP Cuart. 3	4,4	1,9	9,7	2,1	1,8	2,6
Valor p	0,0011	0,18	0,0023	0,019	0,29	0,0081
IC 95 % de	1,8	0,74	2,2	1,1	0,60	1,3
RP Cuart.3	11	4,7	42	3,9	5,4	5,2
RP Cuart. 4	31	4,8	81	5,0	5,9	5,7
Valor p	2,2E-16	1,7E-4	7,6E-10	2,1E-8	2,5E-4	1,4E-7
IC 95 % de	13	2,1	20	2,9	2,3	3,0
RP Cuart.4	69	11	330	8,8	15	11

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	49,1	167	49,1	96,5	49,1	78,1
Promedio	66,8	246	66,8	156	66,8	125
Desv. típ.	63,6	242	63,6	214	63,6	146
p (ensayo t)		3,7E-181		1,3E-45		3,9E-16
Mín	2,00	14,0	2,00	9,20	2,00	14,1
Máx	769	1630	769	1820	769	845
n (Muestras)	4155	190	4155	144	4155	87
n (Pacientes)	494	190	494	144	494	87

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	54,1	249	54,1	165	54,1	123
Promedio	76,1	349	76,1	255	76,1	201
Desv. típ.	77,6	300	77,6	234	77,6	200
p (ensayo t)		2,0E-133		2,9E-58		5,6E-25
Mín	2,00	42,1	2,00	9,20	2,00	14,9
Máx	973	1180	973	1020	973	950
n (Muestras)	5178	61	5178	55	5178	44
n (Pacientes)	620	61	620	55	620	44

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	50,3	156	50,3	86,3	50,3	66,7
Promedio	74,2	234	74,2	141	74,2	103
Desv. típ.	90,4	229	90,4	205	90,4	111
p (ensayo t)		3,8E-87		1,3E-14		0,0080
Mín	2,00	14,0	2,00	15,2	2,00	14,1
Máx	1150	1630	1150	1820	1150	744
n (Muestras)	4425	162	4425	125	4425	70
n (Pacientes)	525	162	525	125	525	70

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,85	0,88	0,83	0,72	0,81	0,70	0,67	0,78	0,62
ET	0,018	0,028	0,020	0,024	0,035	0,027	0,032	0,042	0,036
p	0	0	0	0	0	6,0E-14	2,6E-7	2,8E-11	6,2E-4
nCohorte 1	4155	5178	4425	4155	5178	4425	4155	5178	4425
nCohorte 2	190	61	162	144	55	125	87	44	70
Límite 1	100	142	101	62,2	114	60,2	53,9	94,2	51,4
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	82 %	88 %	80 %	62 %	82 %	59 %	55 %	75 %	51 %
Límite 2	69,7	91,2	70,3	45,5	73,5	45,4	42,5	70,9	42,2
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	82 %	80 %
Espec. 2	67 %	74 %	66 %	46 %	65 %	45 %	42 %	63 %	41 %
Límite 3	55,6	62,3	52,1	34,9	52,8	33,6	28,4	37,5	28,4
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %
Espec. 3	56 %	57 %	52 %	34 %	49 %	32 %	26 %	33 %	26 %
Límite 4	74,4	82,5	76,9	74,4	82,5	76,9	74,4	82,5	76,9
Sens. 4	78 %	85 %	78 %	61 %	76 %	58 %	52 %	75 %	44 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	96,0	107	99,7	96,0	107	99,7	96,0	107	99,7
Sens. 5	71 %	75 %	70 %	50 %	73 %	44 %	34 %	55 %	27 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	135	156	145	135	156	145	135	156	145
Sens. 6	57 %	69 %	54 %	35 %	55 %	27 %	23 %	41 %	19 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	4,7	>3,0	4,4	3,3	0,50	4,1	2,0	1,00	1,9
Valor p	0,015	<0,34	0,022	0,0055	0,42	0,0022	0,13	1,00	0,19
IC 95 % de	1,4	>0,31	1,2	1,4	0,091	1,7	0,81	0,20	0,74

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
RP Cuart.2	16	na	15	7,8	2,7	10,0	5,0	5,0	4,7
RP Cuart. 3	11	>10	9,2	5,4	2,0	5,6	4,2	2,3	3,9
Valor p	9,8E-5	<0,028	2,8E-4	4,4E-5	0,26	1,1E-4	6,6E-4	0,22	0,0013
IC 95 % de	3,2	>1,3	2,8	2,4	0,60	2,4	1,8	0,60	1,7
RP Cuart.3	35	na	30	12	6,7	14	9,7	9,1	9,0
RP Cuart. 4	54	>50	44	12	11	11	5,4	11	3,3
Valor p	8,8E-12	<1,1E-4	1,0E-10	5,5E-10	7,3E-6	2,8E-8	4,4E-5	1,0E-4	0,0055
IC 95 % de	17	>6,9	14	5,4	3,8	4,7	2,4	3,2	1,4
RP Cuart.4	170	na	140	26	30	25	12	35	7,8

Inhibidor de metaloproteinasas 2 X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,35	7,48	2,35	4,24	2,35	3,25
Promedio	3,24	14,8	3,24	9,27	3,24	7,53
Desv. típ.	3,35	33,8	3,35	21,1	3,35	25,3
p (ensayo t)		8,1E-86		5,8E-44		7,3E-16
Mín	0,120	0,840	0,120	0,481	0,120	0,516
Máx	51,2	374	51,2	189	51,2	236
n (Muestras)	4155	190	4155	144	4155	87
n (Pacientes)	494	190	494	144	494	87

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,60	12,3	2,60	8,26	2,60	5,40
Promedio	3,74	27,2	3,74	16,7	3,74	8,58
Desv. típ.	4,54	57,8	4,54	30,0	4,54	13,2
p (ensayo t)		1,3E-118		5,7E-67		9,5E-12
Mín	0,120	1,40	0,120	0,534	0,120	0,600
Máx	69,5	374	69,5	189	69,5	88,4
n (Muestras)	5178	61	5178	55	5178	44
n (Pacientes)	620	61	620	55	620	44

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,40	7,35	2,40	3,93	2,40	3,17
Promedio	4,04	11,8	4,04	8,75	4,04	7,98
Desv. típ.	14,6	11,8	14,6	21,9	14,6	28,2
p (ensayo t)		3,2E-11		4,8E-4		0,028
Mín	0,120	0,840	0,120	0,481	0,120	0,516
Máx	549	63,3	549	213	549	236
n (Muestras)	4425	162	4425	125	4425	70
n (Pacientes)	525	162	525	125	525	70

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,84	0,88	0,83	0,69	0,79	0,67	0,64	0,74	0,60
ET	0,018	0,029	0,020	0,025	0,036	0,027	0,032	0,043	0,036
p	0	0	0	3,6E-14	1,1E-15	2,9E-10	1,6E-5	2,6E-8	0,0042
nCohorte 1	4155	5178	4425	4155	5178	4425	4155	5178	4425
nCohorte 2	190	61	162	144	55	125	87	44	70
Límite 1	4,62	6,62	4,58	2,63	4,72	2,54	2,49	3,37	2,34
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	81 %	88 %	79 %	55 %	78 %	53 %	53 %	63 %	49 %
Límite 2	3,29	5,39	3,28	1,87	3,22	1,87	1,68	2,57	1,63
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	82 %	80 %
Espec. 2	66 %	82 %	65 %	39 %	61 %	38 %	33 %	50 %	31 %
Límite 3	2,47	3,16	2,47	1,55	1,91	1,55	1,44	1,73	1,44
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Espec. 3	52 %	60 %	51 %	30 %	35 %	30 %	26 %	31 %	26 %
Límite 4	3,56	3,92	3,64	3,56	3,92	3,64	3,56	3,92	3,64
Sens. 4	78 %	87 %	77 %	56 %	76 %	54 %	41 %	68 %	36 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	4,53	5,07	4,71	4,53	5,07	4,71	4,53	5,07	4,71
Sens. 5	71 %	82 %	69 %	46 %	62 %	42 %	37 %	61 %	29 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	6,31	7,11	6,73	6,31	7,11	6,73	6,31	7,11	6,73
Sens. 6	56 %	66 %	56 %	28 %	55 %	24 %	21 %	34 %	16 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	5,1	4,0	7,6	2,6	1,0	2,6	2,6	1,2	2,2
Valor p	0,011	0,21	0,0072	0,0081	1,0	0,0097	0,033	0,74	0,095
IC 95 % de	1,5	0,45	1,7	1,3	0,25	1,3	1,1	0,33	0,88
RP Cuart. 2	18	36	33	5,2	4,0	5,5	6,2	4,7	5,3
RP Cuart. 3	12	5,0	15	3,0	2,0	3,1	3,9	1,3	3,6
Valor p	3,7E-5	0,14	1,9E-4	0,0020	0,26	0,0024	0,0013	0,74	0,0027
IC 95 % de	3,7	0,58	3,7	1,5	0,60	1,5	1,7	0,34	1,6
RP Cuart. 3	39	43	64	5,9	6,7	6,3	9,1	4,7	8,4
RP Cuart. 4	52	53	64	7,0	10	6,2	5,1	7,6	3,3
Valor p	1,5E-11	8,5E-5	6,1E-9	2,2E-9	1,2E-5	1,3E-7	8,6E-5	1,4E-4	0,0055
IC 95 % de	17	7,3	16	3,7	3,6	3,1	2,3	2,7	1,4
RP Cuart. 4	160	380	260	13	28	12	12	22	7,8

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	54,6	527	54,6	181	54,6	116
Promedio	58700	1510000	58700	253000	58700	474000
Desv. típ.	666000	1,25E7	666000	2180000	666000	3610000
p (ensayo t)		1,5E-11		0,0041		1,0E-5
Mín	0,318	3,00	0,318	2,32	0,318	2,46
Máx	1,52E7	1,63E8	1,52E7	2,26E7	1,52E7	3,25E7
n (Muestras)	3574	187	3574	137	3574	85
n (Pacientes)	490	187	490	137	490	85

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	67,7	430	67,7	317	67,7	229
Promedio	59500	2770000	59500	641000	59500	3080000
Desv. típ.	687000	1,59E7	687000	3450000	687000	1,55E7
p (ensayo t)		1,4E-26		5,1E-8		2,0E-32
Mín	0,318	3,73	0,318	12,7	0,318	4,75
Máx	1,52E7	1,18E8	1,52E7	2,26E7	1,52E7	9,50E7
n (Muestras)	4492	57	4492	54	4492	41
n (Pacientes)	616	57	616	54	616	41

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	56,8	638	56,8	177	56,8	108
Promedio	66200	1740000	66200	101000	66200	576000
Desv. típ.	769000	1,35E7	769000	1090000	769000	3980000
p (ensayo t)		1,3E-13		0,63		5,3E-6
Mín	0,318	3,00	0,318	2,32	0,318	2,46
Máx	2,26E7	1,63E8	2,26E7	1,19E7	2,26E7	3,25E7
n (Muestras)	3847	159	3847	119	3847	70
n (Pacientes)	524	159	524	119	524	70

ES 2 681 955 T3

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,90	0,81	0,91	0,74	0,79	0,72	0,65	0,73	0,61
ET	0,015	0,035	0,016	0,025	0,037	0,027	0,033	0,045	0,036
p	0	0	0	0	2,9E-15	6,7E-16	8,7E-6	2,5E-7	0,0019
nCohorte 1	3574	4492	3847	3574	4492	3847	3574	4492	3847
nCohorte 2	187	57	159	137	54	119	85	41	70
Límite 1	305	200	370	100	168	95,6	62,3	97,7	45,5
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %	71 %	70 %
Espec. 1	91 %	79 %	92 %	68 %	74 %	65 %	54 %	61 %	44 %
Límite 2	182	109	203	58,3	128	54,9	32,2	74,6	25,7
Sens. 2	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	83 %	63 %	83 %	52 %	68 %	49 %	36 %	53 %	30 %
Límite 3	111	52,0	139	24,6	25,3	24,2	14,8	41,1	14,8
Sens. 3	90 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	71 %	43 %	75 %	30 %	26 %	29 %	20 %	37 %	20 %
Límite 4	108	140	114	108	140	114	108	140	114
Sens. 4	91 %	74 %	93 %	69 %	78 %	65 %	52 %	56 %	49 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	164	212	174	164	212	174	164	212	174
Sens. 5	82 %	67 %	86 %	55 %	61 %	50 %	34 %	51 %	30 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	272	390	307	272	390	307	272	390	307
Sens. 6	72 %	56 %	73 %	31 %	46 %	24 %	25 %	41 %	21 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	2,5	3,0	2,0	2,4	0,50	1,8	1,4	1,0	1,6
Valor p	0,27	0,18	0,57	0,039	0,42	0,17	0,41	1,0	0,30
IC 95 % de	0,49	0,61	0,18	1,0	0,091	0,79	0,62	0,20	0,67
RP Cuart.2	13	15	22	5,5	2,7	4,1	3,2	5,0	3,6
RP Cuart. 3	11	4,5	15	3,2	3,3	2,8	2,4	4,4	2,1
Valor p	0,0011	0,054	0,0085	0,0047	0,038	0,0080	0,019	0,022	0,063
IC 95 % de	2,6	0,98	2,0	1,4	1,1	1,3	1,2	1,2	0,96
RP Cuart.3	48	21	120	7,1	10	6,1	5,1	15	4,7
RP Cuart. 4	95	21	160	12	9,0	8,2	3,8	7,5	3,2
Valor p	1,8E-10	3,0E-5	3,9E-7	5,1E-11	3,4E-5	4,3E-9	2,0E-4	0,0011	0,0028
IC 95 % de	23	5,0	23	5,6	3,2	4,0	1,9	2,2	1,5
RP Cuart.4	380	86	1200	24	25	16	7,7	25	6,8

Inhibidor de metaloproteinas 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,57	24,5	2,57	7,60	2,57	4,97
Promedio	3180	85900	3180	48200	3180	24200
Desv. típ.	39700	610000	39700	479000	39700	192000
p (ensayo t)		6,8E-15		2,2E-7		9,0E-5
Mín	0,0191	0,149	0,0191	0,124	0,0191	0,0903
Máx	1340000	6330000	1340000	5510000	1340000	1740000
n (Muestras)	3574	187	3574	137	3574	85
n (Pacientes)	490	187	490	137	490	85

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,21	18,8	3,21	14,8	3,21	9,46
Promedio	3150	286000	3150	122000	3150	247000
Desv. típ.	39200	1490000	39200	762000	39200	1390000
p (ensayo t)		4,5E-35		1,7E-21		1,3E-29
Mín	0,0191	0,149	0,0191	0,418	0,0191	0,221
Máx	1340000	9440000	1340000	5510000	1340000	8840000
n (Muestras)	4492	57	4492	54	4492	41
n (Pacientes)	616	57	616	54	616	41

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,66	29,7	2,66	7,01	2,66	5,01
Promedio	3450	101000	3450	46300	3450	29300
Desv. tip.	42800	660000	42800	505000	42800	211000
p (ensayo t)		3,4E-18		2,0E-6		2,5E-5
Mín	0,0191	0,180	0,0191	0,124	0,0191	0,0903
Máx	1340000	6330000	1340000	5510000	1340000	1740000
n (Muestras)	3847	159	3847	119	3847	70
n (Pacientes)	524	159	524	119	524	70

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,90	0,81	0,91	0,71	0,78	0,70	0,63	0,71	0,61
ET	0,015	0,035	0,016	0,025	0,038	0,027	0,033	0,046	0,036
p	0	0	0	0	1,3E-13	3,0E-13	7,8E-5	6,4E-6	0,0035
nCohorte 1	3574	4492	3847	3574	4492	3847	3574	4492	3847
nCohorte 2	187	57	159	137	54	119	85	41	70
Límite 1	13,4	8,23	15,4	4,28	7,88	4,13	2,80	4,11	1,97
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %	71 %	70 %
Espec. 1	90 %	76 %	90 %	65 %	75 %	63 %	52 %	57 %	41 %
Límite 2	8,84	4,92	9,79	2,39	4,28	2,39	1,45	3,03	1,21
Sens. 2	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	84 %	62 %	84 %	48 %	58 %	47 %	34 %	48 %	29 %
Límite 3	5,36	3,10	6,44	1,08	1,84	1,14	0,721	1,88	0,721
Sens. 3	90 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	71 %	49 %	74 %	27 %	35 %	28 %	19 %	36 %	19 %
Límite 4	5,15	6,69	5,47	5,15	6,69	5,47	5,15	6,69	5,47
Sens. 4	91 %	74 %	94 %	65 %	74 %	61 %	48 %	56 %	44 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	7,55	9,91	8,10	7,55	9,91	8,10	7,55	9,91	8,10
Sens. 5	83 %	68 %	87 %	50 %	57 %	46 %	39 %	46 %	34 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	13,4	17,9	15,0	13,4	17,9	15,0	13,4	17,9	15,0
Sens. 6	70 %	51 %	70 %	31 %	46 %	29 %	22 %	34 %	17 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,5	2,0	2,0	1,7	0,60	2,1	1,5	1,3	1,3
Valor p	0,66	0,42	0,57	0,16	0,48	0,063	0,32	0,74	0,53
IC 95 % de	0,25	0,37	0,18	0,82	0,14	0,96	0,67	0,34	0,57
RP Cuart.2	9,0	11	22	3,5	2,5	4,7	3,4	4,7	3,0
RP Cuart. 3	12	5,5	14	2,4	1,8	3,3	2,4	2,3	1,9
Valor p	8,5E-4	0,026	0,010	0,013	0,29	0,0019	0,019	0,18	0,098
IC 95 % de	2,8	1,2	1,9	1,2	0,60	1,5	1,2	0,69	0,89
RP Cuart.3	50	25	110	4,7	5,4	7,0	5,1	7,4	4,1
RP Cuart. 4	95	21	170	6,9	7,6	7,3	3,7	5,8	2,8
Valor p	1,7E-10	3,0E-5	3,7E-7	7,7E-10	2,2E-5	3,4E-8	2,8E-4	0,0012	0,0048
IC 95 % de	24	5,0	23	3,7	3,0	3,6	1,8	2,0	1,4
RP Cuart.4	390	86	1200	13	19	15	7,5	17	5,9

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteinasas 2

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,235	1,06	0,235	0,471	0,235	0,331
Promedio	0,447	2,47	0,447	1,53	0,447	1,07
Desv. tip.	0,662	6,91	0,662	4,49	0,662	2,76
p (ensayo t)		1,6E-67		9,0E-35		2,2E-14
Mín	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240
Máx	13,2	83,9	13,2	39,1	13,2	23,3
n (Muestras)	4360	193	4360	146	4360	89
n (Pacientes)	495	193	495	146	495	89

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,258	1,14	0,258	0,894	0,258	0,740
Promedio	0,521	3,77	0,521	3,14	0,521	1,34
Desv. típ.	0,864	11,4	0,864	6,98	0,864	1,92
p (ensayo t)		1,2E-64		1,7E-67		6,2E-10
Mín	0,0240	0,0270	0,0240	0,0331	0,0240	0,0357
Máx	16,4	83,9	16,4	39,1	16,4	8,59
n (Muestras)	5431	61	5431	56	5431	44
n (Pacientes)	621	61	621	56	621	44

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,239	1,06	0,239	0,446	0,239	0,304
Promedio	0,526	2,54	0,526	1,47	0,526	0,978
Desv. típ.	1,63	8,41	1,63	6,42	1,63	2,91
p (ensayo t)		1,3E-29		4,8E-8		0,021
Mín	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240
Máx	80,6	103	80,6	70,5	80,6	23,3
n (Muestras)	4633	165	4633	127	4633	72
n (Pacientes)	526	165	526	127	526	72

	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,80	0,74	0,79	0,65	0,71	0,64
ET	0,019	0,037	0,021	0,025	0,039	0,027
p	0	3,3E-11	0	6,6E-9	1,1E-7	5,0E-7
n Cohorte 1	4360	5431	4633	4360	5431	4633
n Cohorte 2	193	61	165	146	56	127
Límite 1	0,528	0,450	0,546	0,199	0,382	0,214
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %	70 %
Espec. 1	74 %	67 %	74 %	45 %	62 %	47 %
Límite 2	0,342	0,174	0,342	0,160	0,126	0,169
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	61 %	38 %	61 %	39 %	31 %	40 %
Límite 3	0,179	0,101	0,188	0,0769	0,0769	0,0954
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	91 %
Espec. 3	42 %	26 %	43 %	22 %	20 %	27 %
Límite 4	0,448	0,504	0,468	0,448	0,504	0,468
Sens. 4	74 %	67 %	73 %	52 %	62 %	48 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	0,647	0,716	0,686	0,647	0,716	0,686
Sens. 5	63 %	61 %	61 %	37 %	55 %	31 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	1,09	1,22	1,17	1,09	1,22	1,17
Sens. 6	50 %	48 %	48 %	23 %	43 %	21 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	3,0	1,3	4,3	2,3	1,1	2,8
Valor p	0,0067	0,59	0,0037	0,0064	0,80	0,0024
IC 95 % de	1,4	0,46	1,6	1,3	0,41	1,4
RP Cuart.2	6,8	3,9	11	4,1	3,2	5,4
RP Cuart. 3	3,6	1,5	5,7	1,8	1,3	2,5
Valor p	0,0016	0,44	3,5E-4	0,071	0,62	0,0095
IC 95 % de	1,6	0,53	2,2	0,95	0,48	1,2
RP Cuart.3	7,9	4,2	15	3,3	3,5	4,8
RP Cuart. 4	19	6,5	24	4,3	4,7	4,6
Valor p	1,3E-15	2,2E-5	3,6E-12	2,1E-7	2,4E-4	2,4E-6
IC 95 % de	9,1	2,7	9,9	2,5	2,0	2,4
RP Cuart.4	38	15	60	7,5	11	8,6

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteínasa 2 X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,165	1,19	0,165	0,409	0,165	0,303
Promedio	0,366	3,80	0,366	2,00	0,366	1,40
Desv. típ.	0,694	12,6	0,694	6,72	0,694	4,99
p (ensayo t)		6,0E-63		2,7E-42		5,1E-22
Mín	0,00240	0,0168	0,00240	0,0152	0,00240	0,0169
Máx	15,7	156	15,7	64,1	15,7	43,1
n (Muestras)	4155	190	4155	144	4155	87
n (Pacientes)	494	190	494	144	494	87

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,193	1,93	0,193	0,980	0,193	0,634
Promedio	0,475	7,40	0,475	4,19	0,475	1,96
Desv. típ.	1,10	21,6	1,10	9,87	1,10	4,23
p (ensayo t)		3,0E-94		7,3E-74		3,8E-17
Mín	0,00240	0,0747	0,00240	0,0152	0,00240	0,0178
Máx	31,2	156	31,2	64,1	31,2	25,5
n (Muestras)	5178	61	5178	55	5178	44
n (Pacientes)	620	61	620	55	620	44

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,171	1,18	0,171	0,387	0,171	0,275
Promedio	0,552	2,85	0,552	2,16	0,552	1,32
Desv. típ.	3,66	4,83	3,66	11,7	3,66	5,36
p (ensayo t)		1,2E-14		1,6E-5		0,086
Mín	0,00240	0,0168	0,00240	0,0208	0,00240	0,0169
Máx	197	38,0	197	128	197	43,1
n (Muestras)	4425	162	4425	125	4425	70
n (Pacientes)	525	162	525	125	525	70

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,84	0,84	0,83	0,69	0,77	0,67	0,63	0,73	0,59
ET	0,018	0,032	0,020	0,025	0,037	0,027	0,032	0,044	0,036
p	0	0	0	5,4E-14	2,9E-13	3,0E-10	4,1E-5	1,4E-7	0,011
nCohorte 1	4155	5178	4425	4155	5178	4425	4155	5178	4425
nCohorte 2	190	61	162	144	55	125	87	44	70
Límite 1	0,486	0,460	0,544	0,187	0,466	0,187	0,145	0,320	0,134
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	80 %	75 %	81 %	53 %	75 %	53 %	46 %	65 %	44 %
Límite 2	0,307	0,289	0,336	0,119	0,229	0,119	0,114	0,153	0,110
Sens. 2	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	82 %	80 %
Espec. 2	68 %	62 %	69 %	41 %	55 %	40 %	39 %	43 %	38 %
Límite 3	0,170	0,243	0,170	0,0773	0,0984	0,0773	0,0404	0,105	0,0400
Sens. 3	90 %	90 %	90 %	90 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %
Espec. 3	51 %	57 %	50 %	30 %	31 %	29 %	17 %	33 %	17 %
Límite 4	0,332	0,386	0,348	0,332	0,386	0,348	0,332	0,386	0,348
Sens. 4	78 %	72 %	80 %	56 %	73 %	54 %	44 %	66 %	37 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	0,487	0,580	0,518	0,487	0,580	0,518	0,487	0,580	0,518
Sens. 5	69 %	69 %	70 %	44 %	64 %	38 %	33 %	52 %	29 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	0,831	0,998	0,934	0,831	0,998	0,934	0,831	0,998	0,934
Sens. 6	59 %	62 %	57 %	28 %	49 %	23 %	21 %	39 %	16 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	5,7	>6,0	4,7	2,5	1,8	2,7	1,7	2,3	1,7
Valor p	0,0054	<0,097	0,015	0,011	0,37	0,012	0,15	0,22	0,18

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
IC 95 % de	1,7	>0,72	1,3	1,2	0,51	1,2	0,82	0,60	0,78
RP Cuart.2	20	na	16	5,0	6,0	5,8	3,7	9,1	3,7
RP Cuart. 3	11	>13	8,5	3,3	1,5	4,2	2,0	2,7	2,0
Valor p	6,0E-5	<0,013	4,8E-4	7,1E-4	0,53	1,2E-4	0,058	0,15	0,072
IC 95 % de	3,5	>1,7	2,6	1,6	0,42	2,0	0,98	0,71	0,94
RP Cuart.3	37	na	28	6,4	5,3	8,8	4,2	10	4,3
RP Cuart. 4	52	>43	45	6,8	9,7	6,4	3,3	8,8	2,3
Valor p	1,5E-11	<2,0E-4	9,4E-11	4,2E-9	1,6E-5	3,2E-7	7,1E-4	3,7E-4	0,027
IC 95 % de	17	>6,0	14	3,6	3,5	3,1	1,6	2,7	1,1
RP Cuart.4	160	na	140	13	27	13	6,4	29	4,9

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteinas 2 / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,256	3,58	0,256	0,795	0,256	0,425
Promedio	423	75600	423	4110	423	4420
Desv. típ.	6850	780000	6850	34800	6850	36200
p (ensayo t)		4,9E-9		6,2E-6		2,3E-5
Mín	0,00112	0,00216	0,00112	0,00726	0,00112	0,00439
Máx	247000	1,03E7	247000	344000	247000	335000
n (Muestras)	3691	191	3691	139	3691	87
n (Pacientes)	491	191	491	139	491	87

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,324	1,94	0,324	1,61	0,324	0,883
Promedio	395	191000	395	10600	395	33500
Desv. típ.	6320	1360000	6320	55600	6320	151000
p (ensayo t)		8,6E-22		8,2E-18		2,3E-42
Mín	0,00112	0,00216	0,00112	0,0352	0,00112	0,00610
Máx	247000	1,03E7	247000	344000	247000	772000
n (Muestras)	4641	57	4641	54	4641	41
n (Pacientes)	617	57	617	54	617	41

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,266	4,40	0,266	0,649	0,266	0,375
Promedio	492	88600	492	1890	492	5340
Desv. típ.	8570	844000	8570	20700	8570	39800
p (ensayo t)		4,9E-11		0,099		4,7E-5
Mín	0,00112	0,00514	0,00112	0,00726	0,00112	0,00439
Máx	344000	1,03E7	344000	228000	344000	335000
n (Muestras)	3970	163	3970	121	3970	72
n (Pacientes)	525	163	525	121	525	72

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,86	0,74	0,88	0,68	0,71	0,67	0,59	0,67	0,56
ET	0,017	0,038	0,018	0,025	0,040	0,027	0,032	0,047	0,035
p	0	6,4E-10	0	4,0E-12	7,3E-8	8,7E-10	0,0055	2,2E-4	0,12
nCohorte 1	3691	4641	3970	3691	4641	3970	3691	4641	3970
nCohorte 2	191	57	163	139	54	121	87	41	72
Límite 1	1,40	0,784	1,78	0,319	0,423	0,319	0,176	0,367	0,149
Sens. 1	70 %	70 %	71 %	71 %	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %
Espec. 1	85 %	69 %	87 %	55 %	56 %	54 %	42 %	53 %	38 %
Límite 2	0,869	0,222	0,983	0,156	0,193	0,185	0,0830	0,179	0,0632
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	80 %	80 %	81 %
Espec. 2	77 %	42 %	78 %	39 %	40 %	43 %	28 %	38 %	24 %
Límite 3	0,427	0,0632	0,488	0,0707	0,0797	0,0959	0,0220	0,0314	0,0220

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Sens. 3	90 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	62 %	21 %	63 %	26 %	24 %	30 %	12 %	14 %	12 %
Límite 4	0,628	0,800	0,669	0,628	0,800	0,669	0,628	0,800	0,669
Sens. 4	85 %	68 %	88 %	55 %	63 %	50 %	44 %	59 %	38 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,04	1,36	1,14	1,04	1,36	1,14	1,04	1,36	1,14
Sens. 5	77 %	56 %	79 %	45 %	54 %	40 %	32 %	44 %	28 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	2,07	2,81	2,24	2,07	2,81	2,24	2,07	2,81	2,24
Sens. 6	59 %	39 %	62 %	27 %	44 %	26 %	21 %	32 %	17 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,4	1,00	2,0	1,7	1,5	1,9	1,1	1,2	1,1
Valor p	0,57	1,00	0,42	0,14	0,44	0,080	0,73	0,76	0,86
IC 95 % de	0,44	0,32	0,37	0,85	0,53	0,92	0,57	0,37	0,52
RP Cuart. 2	4,4	3,1	11	3,2	4,2	4,0	2,2	3,9	2,2
RP Cuart. 3	6,2	1,0	13	2,5	1,5	3,1	1,4	2,2	1,3
Valor p	1,8E-4	1,0	4,3E-4	0,0046	0,44	0,0014	0,33	0,14	0,40
IC 95 % de	2,4	0,32	3,2	1,3	0,53	1,5	0,72	0,77	0,68
RP Cuart. 3	16	3,1	56	4,7	4,2	6,1	2,7	6,4	2,6
RP Cuart. 4	35	6,7	75	5,1	5,1	5,3	2,0	3,8	1,4
Valor p	7,5E-15	1,6E-5	1,5E-9	3,5E-8	2,9E-4	5,1E-7	0,030	0,0076	0,32
IC 95 % de	14	2,8	18	2,9	2,1	2,8	1,1	1,4	0,72
RP Cuart. 4	86	16	300	9,2	12	10	3,6	10	2,7

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteínasa 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,181	3,46	0,181	0,695	0,181	0,408
Promedio	311	45200	311	4960	311	5530
Desv. típ.	4710	360000	4710	41300	4710	47300
p (ensayo t)		1,1E-13		6,0E-9		2,8E-8
Mín	0,000381	0,00360	0,000381	0,00574	0,000381	0,00295
Máx	153000	3800000	153000	387000	153000	435000
n (Muestras)	3574	187	3574	137	3574	85
n (Pacientes)	490	187	490	137	490	85

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,240	3,00	0,240	2,12	0,240	1,32
Promedio	303	114000	303	12600	303	74000
Desv. típ.	4470	607000	4470	65400	4470	403000
p (ensayo t)		8,7E-36		1,1E-26		2,7E-34
Mín	0,000381	0,00447	0,000381	0,0265	0,000381	0,00657
Máx	153000	3800000	153000	387000	153000	2550000
n (Muestras)	4492	57	4492	54	4492	41
n (Pacientes)	616	57	616	54	616	41

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,191	5,49	0,191	0,673	0,191	0,398
Promedio	378	53100	378	3260	378	6710
Desv. típ.	6560	390000	6560	35500	6560	52100
p (ensayo t)		7,2E-17		5,1E-4		3,3E-8
Mín	0,000381	0,00360	0,000381	0,00574	0,000381	0,00295
Máx	292000	3800000	292000	387000	292000	435000
n (Muestras)	3847	159	3847	119	3847	70
n (Pacientes)	524	159	524	119	524	70

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,89	0,80	0,90	0,71	0,77	0,69	0,62	0,71	0,59
ET	0,016	0,035	0,017	0,025	0,038	0,027	0,033	0,046	0,036
p	0	0	0	4,4E-16	1,3E-12	3,5E-12	1,5E-4	4,6E-6	0,010
nCohorte 1	3574	4492	3847	3574	4492	3847	3574	4492	3847
nCohorte 2	187	57	159	137	54	119	85	41	70
Límite 1	1,43	0,962	1,61	0,274	0,635	0,237	0,138	0,360	0,103
Sens. 1	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	71 %	71 %	71 %	70 %
Espec. 1	89 %	78 %	88 %	59 %	70 %	55 %	43 %	58 %	37 %
Límite 2	0,956	0,501	1,16	0,156	0,326	0,167	0,0763	0,229	0,0744
Sens. 2	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	83 %	65 %	84 %	47 %	56 %	47 %	33 %	49 %	32 %
Límite 3	0,492	0,158	0,548	0,0537	0,0537	0,0719	0,0321	0,0926	0,0321
Sens. 3	90 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	71 %	41 %	72 %	28 %	24 %	31 %	20 %	32 %	20 %
Límite 4	0,468	0,632	0,492	0,468	0,632	0,492	0,468	0,632	0,492
Sens. 4	91 %	75 %	93 %	62 %	72 %	58 %	46 %	56 %	43 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	0,812	1,10	0,888	0,812	1,10	0,888	0,812	1,10	0,888
Sens. 5	82 %	67 %	85 %	48 %	61 %	44 %	35 %	56 %	30 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	1,62	2,57	1,88	1,62	2,57	1,88	1,62	2,57	1,88
Sens. 6	66 %	54 %	67 %	29 %	48 %	24 %	24 %	37 %	20 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	3,0	3,5	3,0	1,8	0,50	1,8	1,8	1,3	2,1
Valor p	0,18	0,12	0,34	0,11	0,33	0,13	0,13	0,74	0,063
IC 95 % de	0,61	0,73	0,31	0,87	0,12	0,83	0,83	0,34	0,96
RP Cuart. 2	15	17	29	3,8	2,0	3,9	4,0	4,7	4,7
RP Cuart. 3	11	3,5	17	3,0	1,7	3,3	2,3	2,3	1,8
Valor p	0,0011	0,12	0,0057	0,0020	0,32	0,0012	0,027	0,18	0,16
IC 95 % de	2,6	0,73	2,3	1,5	0,61	1,6	1,1	0,69	0,79
RP Cuart. 3	48	17	130	5,9	4,6	6,7	4,9	7,4	4,1
RP Cuart. 4	94	21	160	7,2	6,0	6,2	3,5	5,8	2,9
Valor p	1,9E-10	2,5E-5	4,4E-7	1,4E-9	5,6E-5	1,2E-7	5,7E-4	0,0012	0,0057
IC 95 % de	23	5,1	22	3,8	2,5	3,2	1,7	2,0	1,4
RP Cuart. 4	380	88	1100	14	14	12	7,1	17	6,3

Creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,700	1,20	0,700	0,980	0,700	0,900
Promedio	0,797	1,34	0,797	1,15	0,797	1,04
Desv. típ.	0,404	0,785	0,404	0,736	0,404	0,624
p (ensayo t)		9,9E-68		1,7E-23		1,4E-8
Mín	0,100	0,240	0,100	0,270	0,100	0,280
Máx	3,42	4,30	3,42	5,30	3,42	4,14
n (Muestras)	4509	205	4509	150	4509	92
n (Pacientes)	495	205	495	150	495	92

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,730	1,94	0,730	1,48	0,730	1,18
Promedio	0,842	2,04	0,842	1,56	0,842	1,30
Desv. típ.	0,459	1,05	0,459	0,867	0,459	0,790
p (ensayo t)		3,7E-92		2,6E-31		5,0E-11
Mín	0,100	0,240	0,100	0,370	0,100	0,400
Máx	5,50	4,61	5,50	4,21	5,50	4,14
n (Muestras)	5641	67	5641	58	5641	44
n (Pacientes)	621	67	621	58	621	44

ES 2 681 955 T3

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,710	1,12	0,710	0,910	0,710	0,900
Promedio	0,826	1,29	0,826	1,10	0,826	1,04
Desv. tip.	0,463	0,790	0,463	0,693	0,463	0,623
p (ensayo t)		2,2E-35		5,3E-11		5,7E-5
Mín	0,100	0,260	0,100	0,270	0,100	0,280
Máx	7,24	5,08	7,24	5,30	7,24	4,14
n (Muestras)	4802	175	4802	130	4802	76
n (Pacientes)	526	175	526	130	526	76

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,73	0,87	0,70	0,67	0,78	0,64	0,64	0,73	0,62
ET	0,020	0,028	0,022	0,025	0,036	0,027	0,031	0,043	0,035
p	0	0	0	1,2E-11	1,1E-14	5,5E-8	8,7E-6	8,8E-8	5,2E-4
nCohorte 1	4509	5641	4802	4509	5641	4802	4509	5641	4802
nCohorte 2	205	67	175	150	58	130	92	44	76
Límite 1	0,770	1,39	0,690	0,720	0,980	0,690	0,690	0,890	0,690
Sens. 1	70 %	70 %	76 %	70 %	71 %	75 %	72 %	73 %	71 %
Espec. 1	57 %	90 %	44 %	53 %	72 %	44 %	45 %	64 %	44 %
Límite 2	0,660	1,09	0,640	0,590	0,820	0,590	0,590	0,760	0,590
Sens. 2	80 %	81 %	81 %	81 %	81 %	82 %	83 %	82 %	82 %
Espec. 2	43 %	79 %	40 %	32 %	61 %	31 %	32 %	53 %	31 %
Límite 3	0,540	0,790	0,530	0,490	0,490	0,490	0,490	0,660	0,490
Sens. 3	90 %	91 %	91 %	93 %	93 %	93 %	91 %	91 %	92 %
Espec. 3	28 %	55 %	26 %	20 %	17 %	19 %	20 %	40 %	19 %
Límite 4	0,900	0,930	0,900	0,900	0,930	0,900	0,900	0,930	0,900
Sens. 4	64 %	82 %	62 %	53 %	72 %	51 %	49 %	66 %	47 %
Espec. 4	73 %	70 %	71 %	73 %	70 %	71 %	73 %	70 %	71 %
Límite 5	1,02	1,10	1,08	1,02	1,10	1,08	1,02	1,10	1,08
Sens. 5	59 %	78 %	55 %	42 %	62 %	37 %	40 %	57 %	36 %
Espec. 5	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %
Límite 6	1,30	1,39	1,35	1,30	1,39	1,35	1,30	1,39	1,35
Sens. 6	41 %	70 %	35 %	29 %	55 %	25 %	23 %	34 %	25 %
Espec. 6	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	2,6	1,5	2,4	1,5	0,33	1,2	1,6	0,75	1,7
Valor p	0,0012	0,66	0,0046	0,18	0,18	0,64	0,21	0,71	0,18
IC 95 % de	1,5	0,25	1,3	0,83	0,067	0,63	0,77	0,17	0,78
RP Cuart.2	4,7	9,0	4,3	2,8	1,6	2,2	3,3	3,4	3,7
RP Cuart. 3	1,6	4,0	1,5	1,7	2,2	1,6	1,6	2,8	1,6
Valor p	0,16	0,079	0,21	0,084	0,12	0,12	0,21	0,082	0,24
IC 95 % de	0,84	0,85	0,80	0,93	0,82	0,89	0,77	0,88	0,73
RP Cuart.3	3,0	19	2,9	3,0	5,7	2,8	3,3	8,7	3,6
RP Cuart. 4	8,5	28	6,6	4,4	6,3	3,2	3,6	6,6	3,4
Valor p	2,2E-15	3,8E-6	5,4E-12	2,8E-8	3,1E-5	1,2E-5	1,1E-4	4,6E-4	8,5E-4
IC 95 % de	5,0	6,8	3,8	2,6	2,7	1,9	1,9	2,3	1,6
RP Cuart.4	14	120	11	7,4	15	5,4	6,9	19	6,9

Creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,761	3,55	0,761	1,70	0,761	1,29
Promedio	754	5140	754	1850	754	2300
Desv. tip.	8280	29500	8280	16100	8280	15800
p (ensayo t)		1,8E-8		0,15		0,095
Mín	0,0159	0,124	0,0159	0,0498	0,0159	0,0753
Máx	180000	280000	180000	170000	180000	130000
n (Muestras)	3584	189	3584	138	3584	87
n (Pacientes)	490	189	490	138	490	87

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,914	3,45	0,914	2,79	0,914	2,05
Promedio	758	11600	758	4640	758	10300
Desv. típ.	8490	61600	8490	25400	8490	53400
p (ensayo t)		6,2E-14		0,0013		1,0E-9
Mín	0,0159	0,124	0,0159	0,200	0,0159	0,184
Máx	180000	421000	180000	170000	180000	330000
n (Muestras)	4512	58	4512	55	4512	40
n (Pacientes)	616	58	616	55	616	40

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,784	4,30	0,784	1,60	0,784	1,19
Promedio	819	5610	819	1430	819	2780
Desv. típ.	9040	29400	9040	15600	9040	17300
p (ensayo t)		2,4E-8		0,48		0,075
Mín	0,0159	0,150	0,0159	0,0498	0,0159	0,0753
Máx	230000	280000	230000	170000	230000	130000
n (Muestras)	3863	160	3863	119	3863	72
n (Pacientes)	524	160	524	119	524	72

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,88	0,79	0,90	0,73	0,78	0,71	0,64	0,72	0,62
ET	0,016	0,035	0,017	0,025	0,037	0,027	0,032	0,046	0,036
p	0	0	0	0	8,1E-14	6,2E-15	2,0E-5	2,6E-6	0,0011
n Cohorte 1	3584	4512	3863	3584	4512	3863	3584	4512	3863
n Cohorte 2	189	58	160	138	55	119	87	40	72
Límite 1	2,34	1,82	2,61	1,21	1,69	1,16	0,839	1,39	0,640
Sens. 1	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	71 %	70 %	70 %	71 %
Espec. 1	88 %	75 %	90 %	69 %	73 %	66 %	54 %	66 %	42 %
Límite 2	1,70	1,24	1,92	0,824	1,32	0,750	0,530	1,05	0,469
Sens. 2	80 %	81 %	80 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %
Espec. 2	80 %	62 %	82 %	53 %	64 %	49 %	36 %	55 %	31 %
Límite 3	1,17	0,813	1,33	0,460	0,731	0,460	0,331	0,549	0,332
Sens. 3	90 %	91 %	90 %	91 %	91 %	91 %	91 %	90 %	90 %
Espec. 3	67 %	46 %	70 %	31 %	42 %	30 %	21 %	32 %	21 %
Límite 4	1,27	1,54	1,32	1,27	1,54	1,32	1,27	1,54	1,32
Sens. 4	88 %	74 %	91 %	69 %	71 %	66 %	52 %	65 %	46 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,71	2,11	1,78	1,71	2,11	1,78	1,71	2,11	1,78
Sens. 5	80 %	60 %	84 %	49 %	56 %	48 %	38 %	50 %	33 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	2,59	3,38	2,68	2,59	3,38	2,68	2,59	3,38	2,68
Sens. 6	64 %	52 %	69 %	28 %	42 %	25 %	18 %	35 %	18 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,3	1,7	2,0	2,4	6,0	2,6	1,00	1,0	1,1
Valor p	0,71	0,48	0,57	0,039	0,097	0,033	1,00	1,0	0,84
IC 95 % de	0,30	0,40	0,18	1,0	0,72	1,1	0,46	0,25	0,48
RP Cuart.2	6,0	7,0	22	5,5	50	6,2	2,2	4,0	2,5
RP Cuart. 3	9,9	3,4	21	3,8	12	4,1	1,9	2,5	1,9
Valor p	1,6E-4	0,067	0,0028	7,8E-4	0,017	9,2E-4	0,073	0,12	0,080
IC 95 % de	3,0	0,92	2,9	1,8	1,6	1,8	0,94	0,79	0,92
RP Cuart.3	33	12	160	8,4	93	9,4	3,7	8,0	4,0
RP Cuart. 4	61	14	160	11	37	10	2,9	5,6	2,6
Valor p	2,3E-12	1,2E-5	4,9E-7	1,4E-10	3,7E-4	8,5E-9	0,0010	0,0016	0,0080
IC 95 % de	19	4,2	22	5,3	5,1	4,6	1,5	1,9	1,3
RP Cuart.4	190	45	1100	23	270	22	5,5	16	5,2

5 Tabla 3: comparación de los niveles marcadores máximos en muestras recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no progresaron más allá de estadio o de RIFLE) y los valores máximos en muestras recogidas de sujetos entre la

incorporación al ensayo clínico y 0, 24 y 48 horas antes de alcanzar el estadio F en la cohorte 2. La proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico y el Inhibidor de metaloproteinasas 2 se midieron en la orina.

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico

5

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	128	248	128	205	128	168
Promedio	146	272	146	257	146	207
Desv. típ.	78,5	149	78,5	145	78,5	111
p (ensayo t)		1,3E-17		1,1E-13		6,3E-5
Mín	32,1	70,2	32,1	70,2	32,1	23,7
Máx	600	600	600	600	600	498
n (Muestras)	275	53	275	48	275	33
n (Pacientes)	275	53	275	48	275	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	146	220	146	202	146	194
Promedio	162	255	162	244	162	216
Desv. típ.	82,1	141	82,1	127	82,1	110
p (ensayo t)		3,2E-9		3,8E-7		0,0018
Mín	32,1	70,2	32,1	70,2	32,1	70,2
Máx	600	600	600	600	600	498
n (Muestras)	518	34	518	31	518	25
n (Pacientes)	518	34	518	31	518	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	130	272	130	215	130	168
Promedio	149	296	149	273	149	218
Desv. típ.	82,6	160	82,6	163	82,6	134
p (ensayo t)		5,0E-16		1,5E-11		0,0014
Mín	32,1	70,2	32,1	70,2	32,1	23,7
Máx	600	600	600	595	600	498
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,78	0,71	0,79	0,77	0,71	0,74	0,68	0,65	0,66
ET	0,039	0,051	0,049	0,042	0,053	0,054	0,053	0,061	0,074
p	2,9E-13	3,7E-5	2,4E-9	1,8E-10	6,4E-5	1,0E-5	5,5E-4	0,014	0,028
nCohorte 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	165	162	201	167	167	142	134	151	134
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	71 %	58 %	80 %	72 %	61 %	56 %	53 %	53 %	52 %
Límite 2	130	129	134	134	151	120	118	124	118
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	51 %	41 %	52 %	53 %	53 %	44 %	45 %	38 %	44 %
Límite 3	118	114	118	118	118	97,1	94,1	94,1	68,2
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	45 %	32 %	44 %	45 %	36 %	26 %	25 %	19 %	11 %
Límite 4	165	193	167	165	193	167	165	193	167
Sens. 4	72 %	59 %	74 %	71 %	58 %	69 %	55 %	52 %	53 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	194	224	201	194	224	201	194	224	201
Sens. 5	62 %	50 %	71 %	56 %	42 %	59 %	42 %	36 %	41 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	239	278	247	239	278	247	239	278	247
Sens. 6	51 %	41 %	58 %	40 %	32 %	45 %	30 %	28 %	35 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
RP Cuart. 2	3,2	1,7	2,6	2,4	2,0	1,7	1,3	1,3	1,5
Valor p	0,086	0,48	0,27	0,21	0,42	0,47	0,73	0,71	0,65
IC 95 % de	0,85	0,40	0,48	0,60	0,37	0,40	0,33	0,29	0,25
RP Cuart. 2	12	7,2	14	9,7	11	7,4	4,9	6,1	9,3
RP Cuart. 3	2,8	3,1	1,0	4,0	6,5	1,3	2,1	2,4	2,0
Valor p	0,13	0,091	1,0	0,038	0,016	0,70	0,24	0,21	0,42
IC 95 % de	0,73	0,83	0,14	1,1	1,4	0,29	0,61	0,60	0,37
RP Cuart. 3	11	12	7,3	15	30	6,2	7,3	9,4	11
RP Cuart. 4	18	6,3	14	13	7,0	6,8	4,8	3,9	4,3
Valor p	5,0E-6	0,0039	4,8E-4	5,7E-5	0,011	0,0031	0,0075	0,041	0,070
IC 95 % de	5,2	1,8	3,2	3,7	1,6	1,9	1,5	1,1	0,89
RP Cuart. 4	61	22	62	44	32	24	15	14	21

Inhibidor de metaloproteína 2

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	6,10	13,2	6,10	10,7	6,10	9,83
Promedio	7,10	28,6	7,10	25,6	7,10	19,4
Desv. típ.	4,95	46,3	4,95	42,0	4,95	37,3
p (ensayo t)		4,4E-13		1,0E-11		4,8E-7
Mín	1,64	1,20	1,64	1,20	1,64	1,20
Máx	56,2	225	56,2	189	56,2	189
n (Muestras)	275	53	275	48	275	33
n (Pacientes)	275	53	275	48	275	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	6,69	11,8	6,69	10,5	6,69	10,2
Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Promedio	7,98	33,7	7,98	31,6	7,98	23,0
Desv. típ.	5,31	56,0	5,31	50,4	5,31	42,3
p (ensayo t)		1,6E-21		1,7E-21		3,4E-12
Mín	1,64	1,20	1,64	1,20	1,64	1,20
Máx	56,2	225	56,2	189	56,2	189
n (Muestras)	518	34	518	31	518	25
n (Pacientes)	518	34	518	31	518	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	6,07	16,6	6,07	13,9	6,07	10,3
Promedio	7,15	20,0	7,15	16,3	7,15	12,5
Desv. típ.	5,03	16,1	5,03	14,8	5,03	8,78
p (ensayo t)		1,1E-21		6,9E-13		6,2E-5
Mín	1,62	3,76	1,62	3,76	1,62	1,20
Máx	56,2	79,0	56,2	79,0	56,2	32,4
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,80	0,75	0,81	0,77	0,73	0,78	0,68	0,68	0,69
ET	0,038	0,049	0,048	0,042	0,052	0,052	0,054	0,060	0,073
p	4,0E-15	3,1E-7	4,6E-11	1,4E-10	8,4E-6	1,1E-7	7,9E-4	0,0030	0,0083
nCohorte 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	9,37	9,37	10,2	7,03	7,61	7,49	5,64	7,61	6,69
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	82 %	73 %	86 %	63 %	58 %	67 %	42 %	58 %	60 %
Límite 2	6,69	6,73	7,71	6,24	6,42	5,84	5,45	5,64	5,45

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	60 %	50 %	69 %	53 %	47 %	46 %	40 %	35 %	41 %
Límite 3	5,12	5,12	4,46	5,37	5,37	4,46	3,87	3,87	3,71
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	35 %	27 %	26 %	39 %	31 %	26 %	17 %	12 %	14 %
Límite 4	7,87	8,83	7,82	7,87	8,83	7,82	7,87	8,83	7,82
Sens. 4	74 %	71 %	77 %	62 %	68 %	66 %	58 %	60 %	59 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	9,06	10,7	9,15	9,06	10,7	9,15	9,06	10,7	9,15
Sens. 5	72 %	50 %	77 %	62 %	48 %	66 %	52 %	40 %	53 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	11,4	12,7	11,4	11,4	12,7	11,4	11,4	12,7	11,4
Sens. 6	55 %	50 %	65 %	48 %	45 %	55 %	39 %	36 %	47 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	0,79	1,3	0,99	2,4	2,6	1,0	1,0	1,3	0,66
Valor p	0,73	0,70	0,99	0,21	0,27	1,0	1,0	0,71	0,65
IC 95 % de	0,20	0,29	0,19	0,60	0,49	0,20	0,28	0,29	0,11
RP Cuart.2	3,1	6,1	5,0	9,7	13	5,1	3,6	6,1	4,0
RP Cuart. 3	1,4	2,0	0,33	2,8	2,6	1,3	1,2	0,99	1,0
Valor p	0,55	0,32	0,34	0,14	0,27	0,70	0,75	0,99	1,0
IC 95 % de	0,44	0,50	0,033	0,72	0,49	0,29	0,36	0,20	0,20
RP Cuart.3	4,7	8,3	3,2	11	13	6,2	4,2	5,0	5,1
RP Cuart. 4	13	8,1	10	15	11	7,8	4,1	5,5	3,2
Valor p	7,1E-7	9,1E-4	2,2E-4	1,7E-5	0,0016	0,0014	0,0090	0,0085	0,087
IC 95 % de	4,6	2,3	3,0	4,4	2,5	2,2	1,4	1,5	0,84
RP Cuart.4	35	28	36	52	47	27	12	19	12

Producción de orina ajustada al peso

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,78	0,714	2,78	0,742	2,78	1,65
Promedio	3,61	2,07	3,61	2,14	3,61	2,84
Desv. típ.	2,90	3,01	2,90	3,14	2,90	3,50
p (ensayo t)		4,8E-4		0,0015		0,16
Mín	0,333	0,0476	0,333	0,0476	0,333	1,00E-5
Máx	21,5	15,9	21,5	15,9	21,5	15,9
n (Muestras)	273	53	273	48	273	33
n (Pacientes)	273	53	273	48	273	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,29	1,04	2,29	1,15	2,29	1,65
Promedio	3,05	2,59	3,05	2,66	3,05	3,03
Desv. típ.	2,62	3,50	2,62	3,65	2,62	3,90
p (ensayo t)		0,34		0,44		0,97
Mín	0,168	0,0476	0,168	0,0366	0,168	1,00E-5
Máx	21,5	15,9	21,5	15,9	21,5	15,9
n (Muestras)	515	34	515	31	515	25
n (Pacientes)	515	34	515	31	515	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,82	0,530	2,82	0,500	2,82	1,15
Promedio	3,67	1,27	3,67	1,31	3,67	2,06
Desv. típ.	2,96	1,73	2,96	1,78	2,96	2,03
p (ensayo t)		1,2E-5		3,0E-5		0,027
Mín	0,333	0,0476	0,333	0,0476	0,333	0,143
Máx	21,5	6,05	21,5	6,05	21,5	6,05
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

ES 2 681 955 T3

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,24	0,34	0,16	0,24	0,34	0,17	0,34	0,39	0,28
ET	0,040	0,052	0,045	0,042	0,055	0,047	0,054	0,061	0,072
p	5,5E-11	0,0027	2,3E-14	1,7E-9	0,0036	2,4E-12	0,0026	0,067	0,0025
nCohorte 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	0,500	0,609	0,275	0,463	0,541	0,235	0,542	0,547	0,532
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	0 %	5 %	0 %	0 %	3 %	0 %	1 %	3 %	1 %
Límite 2	0,333	0,532	0,235	0,244	0,524	0,112	0,521	0,541	0,442
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	0 %	3 %	0 %	0 %	3 %	0 %	1 %	3 %	0 %
Límite 3	0,117	0,450	0,0625	0,107	0,450	0,0952	0,442	0,460	0,143
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	0 %	2 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %	2 %	0 %
Límite 4	4,00	3,50	4,00	4,00	3,50	4,00	4,00	3,50	4,00
Sens. 4	17 %	26 %	10 %	19 %	29 %	10 %	24 %	32 %	18 %
Espec. 4	72 %	70 %	71 %	72 %	70 %	71 %	72 %	70 %	71 %
Límite 5	5,20	4,28	5,30	5,20	4,28	5,30	5,20	4,28	5,30
Sens. 5	13 %	24 %	10 %	15 %	26 %	10 %	18 %	28 %	18 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	7,06	6,20	7,18	7,06	6,20	7,18	7,06	6,20	7,18
Sens. 6	4 %	6 %	0 %	4 %	6 %	0 %	6 %	8 %	0 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	0,53	0,36	1,0	0,42	0,12	1,0	0,61	0,27	0,66
Valor p	0,28	0,14	0,99	0,17	0,047	1,0	0,40	0,11	0,65
IC 95 % de	0,17	0,094	0,20	0,12	0,015	0,20	0,19	0,056	0,11
RP Cuart.2	1,7	1,4	5,1	1,4	0,97	5,1	1,9	1,3	4,0
RP Cuart. 3	0,42	0,49	0,33	0,42	0,61	0,33	0,35	0,56	0,66
Valor p	0,16	0,25	0,34	0,17	0,40	0,34	0,13	0,36	0,65
IC 95 % de	0,12	0,14	0,033	0,12	0,19	0,033	0,089	0,16	0,11
RP Cuart.3	1,4	1,7	3,2	1,4	1,9	3,2	1,4	2,0	4,0
RP Cuart. 4	6,2	2,6	11	5,1	2,3	9,4	2,5	1,8	3,6
Valor p	1,4E-5	0,029	1,9E-4	1,2E-4	0,062	4,3E-4	0,050	0,24	0,057
IC 95 % de	2,7	1,1	3,1	2,2	0,96	2,7	1,0	0,68	0,96
RP Cuart.4	14	6,2	37	12	5,5	33	6,2	4,7	14

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	224	889	224	713	224	425
Promedio	273000	5260000	273000	3380000	273000	1380000
Desv. típ.	1470000	1,52E7	1470000	1,29E7	1470000	6740000
p (ensayo t)		2,0E-7		1,3E-4		0,022
Mín	13,9	7,84	13,9	7,84	13,9	7,84
Máx	1,26E7	6,00E7	1,26E7	5,86E7	1,26E7	3,83E7
n (Muestras)	273	53	273	48	273	33
n (Pacientes)	273	53	273	48	273	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	317	477	317	477	317	400
Promedio	516000	4770000	516000	2390000	516000	2970000
Desv. típ.	2370000	1,34E7	2370000	8500000	2370000	9410000
p (ensayo t)		4,2E-9		9,3E-4		1,0E-4
Mín	13,9	80,5	13,9	103	13,9	66,2
Máx	2,49E7	6,00E7	2,49E7	3,83E7	2,49E7	3,83E7
n (Muestras)	515	34	515	31	515	25
n (Pacientes)	515	34	515	31	515	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	224	3430	224	1860	224	972
Promedio	304000	7390000	304000	5940000	304000	2670000
Desv. tip.	1520000	1,67E7	1520000	1,63E7	1520000	9340000
p (ensayo t)		5,0E-13		2,8E-9		1,6E-4
Mín	14,1	7,84	14,1	7,84	14,1	7,84
Máx	1,26E7	5,86E7	1,26E7	5,86E7	1,26E7	3,83E7
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,79	0,64	0,88	0,78	0,65	0,86	0,69	0,58	0,75
ET	0,039	0,053	0,041	0,041	0,055	0,045	0,053	0,061	0,070
p	1,5E-13	0,0062	0	2,7E-12	0,0047	1,3E-15	4,5E-4	0,20	3,3E-4
nCohorte 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	388	357	1580	398	365	834	270	271	451
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	77 %	55 %	95 %	78 %	57 %	91 %	62 %	43 %	80 %
Límite 2	344	208	917	282	271	487	155	181	208
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	73 %	32 %	92 %	64 %	43 %	82 %	34 %	26 %	47 %
Límite 3	142	142	434	150	155	208	107	142	109
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	31 %	19 %	80 %	33 %	21 %	47 %	19 %	19 %	18 %
Límite 4	326	558	315	326	558	315	326	558	315
Sens. 4	81 %	47 %	90 %	79 %	48 %	90 %	64 %	36 %	71 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	426	859	445	426	859	445	426	859	445
Sens. 5	68 %	38 %	87 %	67 %	39 %	86 %	48 %	28 %	71 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	791	1810	806	791	1810	806	791	1810	806
Sens. 6	51 %	24 %	81 %	46 %	26 %	72 %	30 %	16 %	53 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	0,78	0,32	0,49	1,7	0,99	0,49	1,2	0,79	1,0
Valor p	0,72	0,17	0,56	0,47	0,99	0,57	0,75	0,74	1,0
IC 95 % de	0,20	0,064	0,044	0,39	0,24	0,044	0,32	0,21	0,14
RP Cuart.2	3,0	1,6	5,5	7,4	4,1	5,6	4,8	3,0	7,3
RP Cuart. 3	2,6	1,9	0,49	3,7	2,3	0,49	1,5	1,4	0,49
Valor p	0,081	0,22	0,57	0,056	0,17	0,57	0,52	0,56	0,57
IC 95 % de	0,89	0,68	0,044	0,97	0,70	0,044	0,42	0,44	0,044
RP Cuart.3	7,9	5,3	5,6	14	7,8	5,6	5,7	4,6	5,6
RP Cuart. 4	9,7	2,7	19	15	3,8	17	5,5	1,9	6,8
Valor p	9,7E-6	0,050	1,0E-4	1,7E-5	0,023	1,7E-4	0,0033	0,28	0,014
IC 95 % de	3,6	1,0	4,3	4,4	1,2	3,9	1,8	0,61	1,5
RP Cuart.4	27	7,1	81	52	12	74	17	5,7	31

Inhibidor de metaloproteinasas 2 / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	10,3	43,9	10,3	37,1	10,3	22,0
Promedio	14600	696000	14600	242000	14600	146000
Desv. tip.	77500	2570000	77500	957000	77500	619000
p (ensayo t)		1,5E-5		1,3E-4		9,9E-4
Mín	0,485	0,396	0,485	0,396	0,485	0,396
Máx	579000	1,71E7	579000	5610000	579000	3240000
n (Muestras)	273	53	273	48	273	33
n (Pacientes)	273	53	273	48	273	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	14,7	26,1	14,7	25,4	14,7	21,5
Promedio	25900	789000	25900	242000	25900	299000
Desv. típ.	118000	3000000	118000	782000	118000	863000
p (ensayo t)		1,2E-8		1,1E-7		1,2E-9
Mín	0,485	1,45	0,485	1,45	0,485	1,45
Máx	1210000	1,71E7	1210000	3240000	1210000	3240000
n (Muestras)	515	34	515	31	515	25
n (Pacientes)	515	34	515	31	515	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	10,1	204	10,1	122	10,1	35,9
Promedio	15700	650000	15700	414000	15700	283000
Desv. típ.	77700	1450000	77700	1210000	77700	851000
p (ensayo t)		2,7E-14		7,1E-9		1,1E-7
Mín	0,846	0,396	0,846	0,396	0,846	0,396
Máx	579000	5610000	579000	5610000	579000	3240000
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,79	0,66	0,86	0,77	0,66	0,84	0,69	0,58	0,77
ET	0,039	0,052	0,043	0,041	0,055	0,046	0,053	0,061	0,068
p	5,7E-14	0,0021	0	3,8E-11	0,0045	1,5E-13	3,5E-4	0,18	6,4E-5
n Cohorte 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
n Cohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	19,5	18,5	95,7	19,5	18,5	33,1	11,3	11,3	19,3
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	81 %	60 %	95 %	81 %	60 %	89 %	56 %	37 %	80 %
Límite 2	11,5	11,3	48,2	11,3	11,3	22,9	6,22	8,38	16,5
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	57 %	37 %	93 %	56 %	37 %	83 %	30 %	26 %	74 %
Límite 3	6,00	5,99	9,98	5,99	5,99	6,54	5,18	5,18	6,22
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	27 %	17 %	49 %	27 %	17 %	31 %	23 %	14 %	30 %
Límite 4	15,0	25,7	15,0	15,0	25,7	15,0	15,0	25,7	15,0
Sens. 4	79 %	50 %	87 %	75 %	48 %	86 %	67 %	40 %	82 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	19,1	38,7	19,3	19,1	38,7	19,3	19,1	38,7	19,3
Sens. 5	72 %	38 %	84 %	71 %	42 %	83 %	58 %	32 %	71 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	33,8	88,5	37,9	33,8	88,5	37,9	33,8	88,5	37,9
Sens. 6	58 %	29 %	81 %	52 %	32 %	66 %	36 %	20 %	41 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	0,64	0,49	3,0	0,79	0,79	3,1	1,2	0,79	2,0
Valor p	0,50	0,32	0,34	0,73	0,73	0,34	0,75	0,74	0,57
IC 95 % de	0,17	0,12	0,31	0,20	0,21	0,31	0,32	0,21	0,18
RP Cuart. 2	2,4	2,0	30	3,1	3,0	30	4,8	3,0	23
RP Cuart. 3	1,2	1,5	1,0	1,2	1,4	1,0	1,0	1,4	2,0
Valor p	0,77	0,43	1,0	0,76	0,56	1,0	1,0	0,56	0,57
IC 95 % de	0,38	0,53	0,062	0,36	0,44	0,062	0,24	0,44	0,18
RP Cuart. 3	3,7	4,4	16	4,2	4,6	16	4,2	4,6	23
RP Cuart. 4	9,8	2,9	36	10	3,2	32	6,3	1,9	14
Valor p	1,9E-6	0,034	5,4E-4	5,7E-6	0,028	7,7E-4	0,0014	0,28	0,013
IC 95 % de	3,8	1,1	4,7	3,8	1,1	4,3	2,0	0,61	1,7
RP Cuart. 4	25	7,6	270	28	9,1	250	20	5,7	110

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	94,2	423	94,2	338	94,2	263
Promedio	123	510	123	435	123	269
Desv. típ.	104	402	104	374	104	159
p (ensayo t)		1,7E-34		3,6E-26		6,4E-12
Mín	7,34	66,8	7,34	64,2	7,34	33,7
Máx	765	1820	765	1820	765	687
n (Muestras)	274	53	274	48	274	33
n (Pacientes)	274	53	274	48	274	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	115	420	115	341	115	285
Promedio	150	490	150	419	150	314
Desv. típ.	126	340	126	270	126	207
p (ensayo t)		5,4E-34		5,6E-24		1,6E-9
Mín	7,34	66,8	7,34	66,8	7,34	66,8
Máx	973	1420	973	1100	973	950
n (Muestras)	517	34	517	31	517	25
n (Pacientes)	517	34	517	31	517	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	99,8	446	99,8	386	99,8	247
Promedio	133	628	133	483	133	259
Desv. típ.	115	576	115	442	115	171
p (ensayo t)		9,0E-33		4,5E-24		2,3E-5
Mín	7,34	97,4	7,34	64,2	7,34	33,7
Máx	869	2490	869	1820	869	687
n (Muestras)	330	31	330	29	330	17
n (Pacientes)	330	31	330	29	330	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,89	0,87	0,90	0,88	0,87	0,86	0,81	0,80	0,77
ET	0,030	0,040	0,038	0,033	0,042	0,045	0,047	0,054	0,068
p	0	0	0	0	0	1,1E-15	4,8E-11	4,1E-8	6,9E-5
nCohorte 1	274	517	330	274	517	330	274	517	330
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	246	271	249	231	271	209	152	173	152
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	93 %	90 %	91 %	91 %	90 %	86 %	78 %	74 %	74 %
Límite 2	158	209	209	158	209	139	114	153	114
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	80 %	82 %	86 %	80 %	82 %	70 %	62 %	65 %	58 %
Límite 3	114	119	114	104	158	104	100	112	79,5
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	62 %	52 %	58 %	58 %	68 %	54 %	56 %	48 %	37 %
Límite 4	131	163	138	131	163	138	131	163	138
Sens. 4	85 %	85 %	87 %	85 %	84 %	83 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	159	202	181	159	202	181	159	202	181
Sens. 5	79 %	82 %	81 %	79 %	81 %	76 %	67 %	64 %	65 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	224	282	237	224	282	237	224	282	237
Sens. 6	74 %	68 %	74 %	71 %	68 %	66 %	58 %	52 %	53 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	4,1	3,0	>2,0	0,99	2,0	0,99	2,0	2,0	0,99
Valor p	0,21	0,34	<0,56	0,99	0,57	0,99	0,57	0,57	0,99
IC 95 % de	0,45	0,31	>0,18	0,14	0,18	0,061	0,18	0,18	0,061

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
RP Cuart.2	38	29	na	7,2	22	16	23	22	16
RP Cuart. 3	7,5	2,0	>4,2	3,7	2,0	5,2	8,7	6,2	4,1
Valor p	0,063	0,57	<0,20	0,11	0,57	0,14	0,044	0,092	0,21
IC 95 % de	0,90	0,18	>0,46	0,75	0,18	0,59	1,1	0,74	0,45
RP Cuart.3	62	22	na	19	22	45	71	52	37
RP Cuart. 4	80	35	>34	33	32	28	30	18	12
Valor p	2,1E-5	5,5E-4	<6,3E-4	3,3E-6	7,5E-4	0,0012	0,0010	0,0055	0,018
IC 95 % de	11	4,6	>4,5	7,5	4,3	3,7	3,9	2,3	1,6
RP Cuart.4	600	260	na	140	240	220	230	140	98

Inhibidor de metaloproteinas 2 X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	4,47	21,2	4,47	19,9	4,47	12,0
Promedio	5,78	51,0	5,78	40,8	5,78	26,2
Desv. típ.	5,59	88,2	5,59	70,1	5,59	49,9
p (ensayo t)		9,8E-16		6,7E-15		3,0E-10
Mín	0,333	2,57	0,333	2,57	0,333	1,70
Máx	51,2	549	51,2	374	51,2	236
n (Muestras)	274	53	274	48	274	33
n (Pacientes)	274	53	274	48	274	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	5,22	21,0	5,22	19,0	5,22	12,1
Promedio	7,32	62,4	7,32	52,7	7,32	33,4
Desv. típ.	7,61	108	7,61	85,2	7,61	57,5
p (ensayo t)		5,4E-27		1,2E-27		5,4E-18
Mín	0,333	2,57	0,333	2,57	0,333	2,57
Máx	69,5	549	69,5	374	69,5	236
n (Muestras)	517	34	517	31	517	25
n (Pacientes)	517	34	517	31	517	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	4,63	24,7	4,63	20,8	4,63	12,7
Promedio	6,11	36,4	6,11	24,3	6,11	15,7
Desv. típ.	5,99	28,6	5,99	17,3	5,99	13,6
p (ensayo t)		7,3E-44		5,3E-30		1,0E-8
Mín	0,333	2,74	0,333	2,74	0,333	1,70
Máx	51,2	94,4	51,2	69,5	51,2	55,1
n (Muestras)	330	31	330	29	330	17
n (Pacientes)	330	31	330	29	330	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,88	0,86	0,89	0,87	0,85	0,87	0,79	0,79	0,78
ET	0,031	0,041	0,038	0,034	0,044	0,043	0,048	0,055	0,068
p	0	0	0	0	1,8E-15	0	2,8E-9	2,2E-7	4,8E-5
nCohorte 1	274	517	330	274	517	330	274	517	330
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	9,84	12,1	14,3	9,77	9,80	12,6	6,38	7,11	7,47
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	92 %	90 %	94 %	92 %	85 %	94 %	73 %	68 %	80 %
Límite 2	7,73	8,45	7,87	7,68	8,45	7,87	4,91	6,38	5,21
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	82 %	76 %	82 %	82 %	76 %	82 %	58 %	61 %	59 %
Límite 3	5,14	5,14	6,02	3,79	5,74	3,63	3,63	4,61	2,70
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	62 %	49 %	66 %	41 %	55 %	35 %	38 %	42 %	19 %

ES 2 681 955 T3

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Límite 4	6,07	7,47	6,38	6,07	7,47	6,38	6,07	7,47	6,38
Sens. 4	85 %	85 %	87 %	83 %	84 %	86 %	76 %	68 %	76 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	7,26	9,01	7,47	7,26	9,01	7,47	7,26	9,01	7,47
Sens. 5	83 %	79 %	87 %	81 %	74 %	86 %	64 %	64 %	71 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	9,13	12,9	10,2	9,13	12,9	10,2	9,13	12,9	10,2
Sens. 6	75 %	68 %	74 %	73 %	65 %	76 %	58 %	48 %	53 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,5	3,0	1,0	0,65	2,0	0,49	0,99	3,0	0,49
Valor p	0,66	0,34	1,0	0,64	0,57	0,56	0,99	0,34	0,56
IC 95 % de	0,24	0,31	0,062	0,11	0,18	0,044	0,19	0,31	0,043
RP Cuart. 2	9,2	29	16	4,0	22	5,5	5,0	29	5,5
RP Cuart. 3	4,3	3,0	2,0	2,1	4,1	0,49	2,1	5,2	0,49
Valor p	0,072	0,34	0,57	0,31	0,21	0,56	0,32	0,14	0,56
IC 95 % de	0,88	0,31	0,18	0,50	0,45	0,044	0,50	0,59	0,043
RP Cuart. 3	21	29	23	8,6	37	5,5	8,5	45	5,5
RP Cuart. 4	38	33	38	22	29	17	9,1	18	7,4
Valor p	1,3E-6	6,5E-4	4,4E-4	1,1E-6	0,0011	1,8E-4	5,8E-4	0,0055	0,010
IC 95 % de	8,7	4,4	5,0	6,3	3,8	3,8	2,6	2,3	1,6
RP Cuart. 4	160	250	280	74	220	73	32	140	34

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	161	1380	161	1290	161	529
Promedio	198000	9150000	198000	5210000	198000	1300000
Desv. típ.	1090000	3,05E7	1090000	2,45E7	1090000	5730000
p (ensayo t)		1,9E-6		8,1E-4		0,0051
Mín	7,05	11,1	7,05	11,1	7,05	11,1
Máx	1,01E7	1,63E8	1,01E7	1,63E8	1,01E7	3,10E7
n (Muestras)	272	53	272	48	272	33
n (Pacientes)	272	53	272	48	272	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	247	1030	247	921	247	529
Promedio	382000	8170000	382000	4450000	382000	5520000
Desv. típ.	1700000	2,59E7	1700000	1,78E7	1700000	1,98E7
p (ensayo t)		5,8E-11		1,3E-6		3,8E-8
Mín	7,05	62,4	7,05	62,4	7,05	62,4
Máx	1,52E7	1,18E8	1,52E7	9,50E7	1,52E7	9,50E7
n (Muestras)	514	34	514	31	514	25
n (Pacientes)	514	34	514	31	514	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	170	4190	170	3360	170	800
Promedio	252000	1,64E7	252000	1,02E7	252000	2530000
Desv. típ.	1290000	3,92E7	1290000	3,19E7	1290000	7900000
p (ensayo t)		4,2E-13		3,0E-8		2,0E-5
Mín	7,05	11,1	7,05	11,1	7,05	11,1
Máx	1,05E7	1,63E8	1,05E7	1,63E8	1,05E7	3,10E7
n (Muestras)	330	31	330	29	330	17
n (Pacientes)	330	31	330	29	330	17

ES 2 681 955 T3

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,85	0,76	0,89	0,84	0,76	0,87	0,76	0,68	0,79
ET	0,034	0,049	0,039	0,037	0,051	0,044	0,050	0,060	0,066
p	0	1,9E-7	0	0	6,4E-7	0	3,0E-7	0,0031	1,3E-5
nCohorte 1	272	514	330	272	514	330	272	514	330
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	581	522	1650	484	484	1380	290	319	427
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	90 %	74 %	94 %	87 %	72 %	93 %	75 %	58 %	83 %
Límite 2	408	347	1450	346	364	427	242	290	243
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	83 %	61 %	94 %	80 %	62 %	83 %	68 %	56 %	66 %
Límite 3	113	113	427	102	319	242	102	102	72,3
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	37 %	23 %	83 %	32 %	58 %	66 %	32 %	19 %	19 %
Límite 4	253	447	265	253	447	265	253	447	265
Sens. 4	85 %	74 %	90 %	85 %	71 %	86 %	76 %	56 %	76 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	351	805	380	351	805	380	351	805	380
Sens. 5	81 %	56 %	90 %	79 %	52 %	83 %	61 %	40 %	71 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	646	1840	744	646	1840	744	646	1840	744
Sens. 6	68 %	29 %	87 %	58 %	29 %	79 %	39 %	16 %	53 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,0	0,24	0	0,66	0	0	1,0	0	0
Valor p	1,0	0,21	na	0,65	na	na	1,0	na	na
IC 95 % de	0,20	0,027	na	0,11	na	na	0,20	na	na
RP Cuart.2	5,1	2,2	na	4,0	na	na	5,1	na	na
RP Cuart. 3	2,1	2,3	0,49	2,9	4,3	1,5	2,1	2,6	1,5
Valor p	0,31	0,17	0,57	0,13	0,027	0,66	0,31	0,11	0,66
IC 95 % de	0,50	0,70	0,044	0,73	1,2	0,24	0,50	0,79	0,24
RP Cuart.3	8,6	7,8	5,6	11	16	9,2	8,7	8,5	9,2
RP Cuart. 4	26	5,7	20	20	5,9	16	9,1	2,9	6,7
Valor p	2,2E-7	0,0020	7,4E-5	2,0E-6	0,0058	2,5E-4	5,8E-4	0,076	0,015
IC 95 % de	7,6	1,9	4,5	5,8	1,7	3,6	2,6	0,89	1,5
RP Cuart.4	89	17	85	69	21	69	32	9,3	31

Inhibidor de metaloproteinas 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	7,23	65,3	7,23	59,2	7,23	23,8
Promedio	10700	798000	10700	300000	10700	205000
Desv. típ.	59400	2270000	59400	1100000	59400	977000
p (ensayo t)		2,1E-8		2,0E-5		0,0012
Mín	0,348	0,563	0,348	0,563	0,348	0,563
Máx	548000	9440000	548000	5510000	548000	5510000
n (Muestras)	272	53	272	48	272	33
n (Pacientes)	272	53	272	48	272	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	11,5	54,2	11,5	46,7	11,5	23,8
Promedio	19700	923000	19700	504000	19700	625000
Desv. típ.	89100	2530000	89100	1850000	89100	2050000
p (ensayo t)		2,6E-15		5,8E-9		5,3E-11
Mín	0,348	2,40	0,348	2,40	0,348	2,40
Máx	748000	9440000	748000	8840000	748000	8840000
n (Muestras)	514	34	514	31	514	25
n (Pacientes)	514	34	514	31	514	25

ES 2 681 955 T3

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	7,38	332	7,38	196	7,38	53,5
Promedio	12800	1210000	12800	554000	12800	399000
Desv. típ.	65500	2700000	65500	1400000	65500	1350000
p (ensayo t)		5,5E-15		1,2E-11		3,3E-7
Mín	0,348	0,563	0,348	0,563	0,348	0,563
Máx	548000	9440000	548000	5510000	548000	5510000
n (Muestras)	330	31	330	29	330	17
n (Pacientes)	330	31	330	29	330	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,84	0,75	0,89	0,82	0,74	0,87	0,74	0,66	0,79
ET	0,035	0,049	0,039	0,038	0,052	0,044	0,051	0,061	0,066
p	0	4,1E-7	0	0	6,0E-6	0	3,0E-6	0,0093	1,1E-5
nCohorte 1	272	514	330	272	514	330	272	514	330
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	38,6	24,3	67,5	16,7	16,7	47,4	9,84	11,3	17,2
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	93 %	74 %	94 %	82 %	64 %	94 %	65 %	49 %	80 %
Límite 2	16,2	13,5	47,4	10,7	13,5	16,0	5,68	8,20	9,84
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	82 %	55 %	94 %	68 %	55 %	79 %	39 %	39 %	63 %
Límite 3	5,68	5,74	13,4	5,68	6,10	8,39	4,28	4,39	4,27
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	39 %	24 %	73 %	39 %	26 %	56 %	31 %	19 %	29 %
Límite 4	11,8	20,6	12,3	11,8	20,6	12,3	11,8	20,6	12,3
Sens. 4	83 %	71 %	90 %	79 %	65 %	86 %	64 %	52 %	76 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	15,6	34,7	17,2	15,6	34,7	17,2	15,6	34,7	17,2
Sens. 5	81 %	68 %	87 %	75 %	61 %	79 %	61 %	48 %	71 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	28,4	81,8	34,1	28,4	81,8	34,1	28,4	81,8	34,1
Sens. 6	74 %	38 %	87 %	67 %	39 %	79 %	48 %	24 %	59 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	2,6	0,49	1,0	2,1	1,0	0,99	2,6	0,59	0,99
Valor p	0,26	0,42	1,0	0,41	1,0	0,99	0,26	0,47	0,99
IC 95 % de	0,49	0,089	0,062	0,37	0,20	0,061	0,49	0,14	0,061
RP Cuart. 2	14	2,7	16	12	5,0	16	14	2,5	16
RP Cuart. 3	3,2	1,3	2,0	4,9	1,7	4,1	2,6	0,99	3,0
Valor p	0,17	0,74	0,57	0,045	0,48	0,21	0,26	0,99	0,34
IC 95 % de	0,62	0,33	0,18	1,0	0,40	0,45	0,49	0,28	0,31
RP Cuart. 3	16	4,8	23	24	7,2	37	14	3,5	30
RP Cuart. 4	38	6,7	38	27	7,6	30	14	2,5	14
Valor p	1,3E-6	6,3E-4	4,4E-4	1,1E-5	0,0014	9,8E-4	5,5E-4	0,091	0,013
IC 95 % de	8,7	2,3	5,0	6,3	2,2	4,0	3,1	0,86	1,7
RP Cuart. 4	160	20	280	120	26	230	62	7,4	110

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X inhibidor de metaloproteinasas 2 X creatinina en suero

5

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,729	2,71	0,729	1,90	0,729	1,69
Promedio	1,13	9,16	1,13	7,13	1,13	3,92
Desv. típ.	1,34	18,6	1,34	13,2	1,34	6,57
p (ensayo t)		7,7E-12		1,2E-12		3,0E-9
Mín	0,0643	0,142	0,0643	0,142	0,0643	0,0285
Máx	13,2	103	13,2	70,5	13,2	31,2
n (Muestras)	275	53	275	48	275	33
n (Pacientes)	275	53	275	48	275	33

ES 2 681 955 T3

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,939	2,12	0,939	1,93	0,939	1,79
Promedio	1,45	10,2	1,45	7,97	1,45	4,51
Desv. típ.	1,68	21,9	1,68	14,4	1,68	7,32
p (ensayo t)		1,4E-17		1,1E-19		7,2E-11
Mín	0,0643	0,142	0,0643	0,142	0,0643	0,142
Máx	16,4	103	16,4	70,5	16,4	31,2
n (Muestras)	518	34	518	31	518	25
n (Pacientes)	518	34	518	31	518	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,756	4,83	0,756	1,92	0,756	1,92
Promedio	1,17	6,83	1,17	5,46	1,17	3,09
Desv. típ.	1,37	8,91	1,37	8,82	1,37	3,04
p (ensayo t)		1,7E-22		3,1E-14		3,6E-7
Mín	0,0643	0,355	0,0643	0,355	0,0643	0,0285
Máx	13,2	47,0	13,2	47,0	13,2	9,63
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,82	0,76	0,83	0,80	0,75	0,79	0,72	0,69	0,72
ET	0,037	0,049	0,046	0,040	0,052	0,051	0,052	0,060	0,071
p	0	1,5E-7	1,4E-12	1,6E-13	1,8E-6	1,8E-8	4,0E-5	0,0014	0,0019
n Cohorte 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
n Cohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	1,66	1,55	1,87	1,40	1,53	1,28	1,01	1,12	1,04
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	81 %	69 %	85 %	74 %	69 %	71 %	63 %	57 %	62 %
Límite 2	1,04	1,03	1,40	1,04	1,31	1,04	0,721	1,02	0,875
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	64 %	54 %	74 %	64 %	62 %	62 %	50 %	54 %	56 %
Límite 3	0,710	0,710	0,504	0,681	0,710	0,448	0,358	0,362	0,448
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	49 %	38 %	31 %	47 %	38 %	25 %	19 %	14 %	25 %
Límite 4	1,28	1,59	1,28	1,28	1,59	1,28	1,28	1,59	1,28
Sens. 4	77 %	68 %	81 %	75 %	65 %	72 %	61 %	56 %	59 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,61	2,11	1,66	1,61	2,11	1,66	1,61	2,11	1,66
Sens. 5	72 %	50 %	74 %	62 %	45 %	62 %	52 %	40 %	53 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	2,19	2,99	2,36	2,19	2,99	2,36	2,19	2,99	2,36
Sens. 6	55 %	44 %	58 %	44 %	39 %	45 %	36 %	32 %	41 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,0	1,0	0,32	1,3	1,5	0,33	0,74	0,66	0,49
Valor p	1,0	1,0	0,33	0,71	0,65	0,34	0,70	0,65	0,57
IC 95 % de	0,24	0,20	0,033	0,29	0,25	0,033	0,16	0,11	0,044
RP Cuart. 2	4,1	5,0	3,2	6,2	9,2	3,2	3,4	4,0	5,6
RP Cuart. 3	2,7	2,4	1,3	4,5	5,3	2,4	2,4	2,8	2,6
Valor p	0,10	0,21	0,70	0,025	0,033	0,21	0,16	0,14	0,26
IC 95 % de	0,81	0,61	0,29	1,2	1,1	0,61	0,71	0,71	0,49
RP Cuart. 3	9,0	9,5	6,2	16	25	9,8	8,2	11	14
RP Cuart. 4	15	8,1	9,8	14	8,9	7,2	5,2	4,3	4,9
Valor p	1,7E-6	9,1E-4	3,2E-4	2,6E-5	0,0041	0,0021	0,0048	0,028	0,046
IC 95 % de	4,9	2,3	2,8	4,1	2,0	2,1	1,7	1,2	1,0
RP Cuart. 4	43	28	34	49	39	26	16	15	23

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X inhibidor de metaloproteínasa 2 X creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,566	5,62	0,566	3,65	0,566	2,08
Promedio	0,921	15,8	0,921	11,1	0,921	4,97
Desv. típ.	1,34	34,1	1,34	21,3	1,34	8,84
p (ensayo t)		2,9E-12		5,6E-14		1,4E-11
Mín	0,0244	0,363	0,0244	0,355	0,0244	0,0404
Máx	14,6	197	14,6	128	14,6	43,1
n (Muestras)	274	53	274	48	274	33
n (Pacientes)	274	53	274	48	274	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,743	3,69	0,743	3,51	0,743	2,33
Promedio	1,37	18,8	1,37	13,3	1,37	6,50
Desv. típ.	2,30	41,8	2,30	25,6	2,30	10,7
p (ensayo t)		1,5E-19		4,8E-22		1,7E-14
Mín	0,0244	0,363	0,0244	0,429	0,0244	0,374
Máx	31,2	197	31,2	128	31,2	43,1
n (Muestras)	517	34	517	31	517	25
n (Pacientes)	517	34	517	31	517	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,588	5,68	0,588	4,59	0,588	2,09
Promedio	1,02	12,2	1,02	7,59	1,02	3,41
Desv. típ.	1,52	13,3	1,52	8,54	1,52	3,08
p (ensayo t)		6,6E-38		1,4E-28		7,2E-9
Mín	0,0244	0,438	0,0244	0,355	0,0244	0,0404
Máx	14,6	53,4	14,6	31,2	14,6	10,6
n (Muestras)	330	31	330	29	330	17
n (Pacientes)	330	31	330	29	330	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,88	0,85	0,89	0,87	0,85	0,87	0,80	0,78	0,79
ET	0,031	0,042	0,039	0,034	0,044	0,043	0,048	0,056	0,066
p	0	2,2E-16	0	0	2,2E-15	0	6,4E-10	6,5E-7	1,0E-5
nCohorte 1	274	517	330	274	517	330	274	517	330
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	1,94	2,20	2,20	1,87	2,06	1,68	0,923	1,44	1,14
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	91 %	86 %	90 %	90 %	85 %	87 %	74 %	74 %	78 %
Límite 2	1,43	1,48	1,43	1,21	1,48	0,926	0,648	0,923	0,703
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	84 %	75 %	82 %	82 %	75 %	71 %	57 %	61 %	58 %
Límite 3	0,516	0,521	0,700	0,516	0,926	0,621	0,435	0,474	0,435
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	48 %	38 %	58 %	48 %	61 %	53 %	42 %	35 %	39 %
Límite 4	0,843	1,21	0,923	0,843	1,21	0,923	0,843	1,21	0,923
Sens. 4	85 %	85 %	87 %	83 %	87 %	83 %	73 %	76 %	76 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,14	1,65	1,27	1,14	1,65	1,27	1,14	1,65	1,27
Sens. 5	81 %	76 %	81 %	81 %	77 %	79 %	70 %	60 %	65 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	1,87	3,04	2,20	1,87	3,04	2,20	1,87	3,04	2,20
Sens. 6	75 %	56 %	71 %	71 %	52 %	66 %	55 %	40 %	47 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	>7,6	3,0	>3,1	>6,4	>3,1	>3,1	5,2	>5,2	0,99
Valor p	<0,061	0,34	<0,33	<0,089	<0,33	<0,34	0,14	<0,14	0,99

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
IC 95 % de	>0,91	0,31	>0,32	>0,75	>0,32	>0,31	0,59	>0,59	0,061
RP Cuart.2	na	29	na	na	na	na	46	na	16
RP Cuart. 3	>5,3	4,1	>3,1	>4,2	>4,1	>3,1	4,1	>3,1	3,0
Valor p	<0,13	0,21	<0,33	<0,20	<0,21	<0,34	0,21	<0,33	0,34
IC 95 % de	>0,60	0,45	>0,32	>0,46	>0,45	>0,31	0,45	>0,32	0,31
RP Cuart.3	na	37	na	na	na	na	38	na	30
RP Cuart. 4	>81	32	>34	>71	>29	>31	32	>19	14
Valor p	<2,0E-5	7,8E-4	<6,3E-4	<3,6E-5	<0,0010	<9,5E-4	8,4E-4	<0,0043	0,013
IC 95 % de	>11	4,2	>4,5	>9,4	>3,9	>4,0	4,2	>2,5	1,7
RP Cuart.4	na	240	na	na	na	na	240	na	110

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteinasas 2 / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,13	9,98	1,13	6,38	1,13	3,64
Promedio	1160	328000	1160	100000	1160	25100
Desv. típ.	7110	1480000	7110	489000	7110	110000
p (ensayo t)		2,9E-4		8,3E-4		4,3E-4
Mín	0,0169	0,00941	0,0169	0,00941	0,0169	0,00941
Máx	73000	1,03E7	73000	3290000	73000	600000
n (Muestras)	273	53	273	48	273	33
n (Pacientes)	273	53	273	48	273	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,75	4,92	1,75	4,97	1,75	3,64
Promedio	2840	367000	2840	51600	2840	64000
Desv. típ.	17400	1760000	17400	176000	17400	194000
p (ensayo t)		2,5E-6		5,8E-9		4,6E-11
Mín	0,0169	0,172	0,0169	0,172	0,0169	0,172
Máx	247000	1,03E7	247000	772000	247000	772000
n (Muestras)	515	34	515	31	515	25
n (Pacientes)	515	34	515	31	515	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,13	60,1	1,13	26,8	1,13	5,70
Promedio	1200	231000	1200	167000	1200	48700
Desv. típ.	6910	661000	6910	624000	6910	152000
p (ensayo t)		4,9E-10		1,4E-6		2,4E-8
Mín	0,0169	0,00941	0,0169	0,00941	0,0169	0,00941
Máx	73000	3290000	73000	3290000	73000	600000
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,81	0,70	0,88	0,80	0,70	0,86	0,71	0,62	0,78
ET	0,037	0,052	0,041	0,040	0,054	0,045	0,053	0,061	0,068
p	0	1,5E-4	0	6,5E-14	2,9E-4	1,3E-15	5,7E-5	0,044	4,3E-5
nCohorte 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	3,62	3,55	16,1	3,55	3,55	5,84	1,82	1,84	2,96
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	82 %	67 %	95 %	82 %	67 %	89 %	68 %	52 %	77 %
Límite 2	1,94	1,48	5,84	2,47	1,48	3,45	0,829	0,998	1,82
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	69 %	44 %	89 %	75 %	44 %	79 %	40 %	31 %	66 %

ES 2 681 955 T3

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Límite 3	0,778	0,704	2,63	0,778	0,778	0,829	0,242	0,242	0,778
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	37 %	23 %	75 %	37 %	25 %	40 %	12 %	7 %	37 %
Límite 4	2,10	4,14	2,15	2,10	4,14	2,15	2,10	4,14	2,15
Sens. 4	79 %	59 %	90 %	81 %	61 %	90 %	70 %	48 %	76 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	3,24	7,73	3,49	3,24	7,73	3,49	3,24	7,73	3,49
Sens. 5	75 %	41 %	84 %	73 %	42 %	79 %	55 %	32 %	65 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	5,84	18,6	7,04	5,84	18,6	7,04	5,84	18,6	7,04
Sens. 6	57 %	29 %	77 %	52 %	32 %	66 %	30 %	20 %	47 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,7	0,39	2,0	1,7	0,74	2,0	0,99	0,74	2,0
Valor p	0,48	0,27	0,57	0,47	0,70	0,57	0,98	0,70	0,57
IC 95 % de	0,39	0,075	0,18	0,39	0,16	0,18	0,24	0,16	0,18
RP Cuart. 2	7,3	2,1	22	7,4	3,4	23	4,1	3,4	23
RP Cuart. 3	3,2	2,3	2,0	2,9	2,3	3,1	1,3	2,3	2,0
Valor p	0,086	0,13	0,57	0,13	0,17	0,34	0,73	0,17	0,57
IC 95 % de	0,85	0,78	0,18	0,73	0,70	0,31	0,33	0,70	0,18
RP Cuart. 3	12	6,8	23	11	7,8	30	4,9	7,8	23
RP Cuart. 4	20	3,5	36	17	4,1	31	6,3	2,3	14
Valor p	1,7E-6	0,019	5,4E-4	7,9E-6	0,015	9,5E-4	0,0014	0,17	0,013
IC 95 % de	5,9	1,2	4,7	4,9	1,3	4,0	2,0	0,70	1,7
RP Cuart. 4	70	9,7	270	58	13	230	20	7,8	110

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteinasas 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,799	17,8	0,799	13,4	0,799	4,97
Promedio	792	278000	792	111000	792	26500
Desv. típ.	5040	833000	5040	458000	5040	106000
p (ensayo t)		6,7E-8		8,0E-5		8,4E-5
Mín	0,0182	0,0134	0,0182	0,0134	0,0182	0,0134
Máx	58400	3800000	58400	2500000	58400	486000
n (Muestras)	272	53	272	48	272	33
n (Pacientes)	272	53	272	48	272	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,42	9,33	1,42	9,35	1,42	4,97
Promedio	1940	290000	1940	110000	1940	137000
Desv. típ.	10700	877000	10700	465000	10700	517000
p (ensayo t)		2,1E-13		1,4E-7		3,6E-9
Mín	0,0182	0,242	0,0182	0,242	0,0182	0,242
Máx	151000	3800000	151000	2550000	151000	2550000
n (Muestras)	514	34	514	31	514	25
n (Pacientes)	514	34	514	31	514	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,867	84,7	0,867	42,1	0,867	9,72
Promedio	911	359000	911	189000	911	51300
Desv. típ.	5220	853000	5220	580000	5220	146000
p (ensayo t)		1,2E-13		5,2E-9		6,1E-10
Mín	0,0182	0,0134	0,0182	0,0134	0,0182	0,0134
Máx	58400	2640000	58400	2500000	58400	486000
n (Muestras)	330	31	330	29	330	17
n (Pacientes)	330	31	330	29	330	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,85	0,76	0,89	0,84	0,76	0,87	0,76	0,68	0,80
ET	0,034	0,049	0,039	0,037	0,051	0,043	0,050	0,060	0,065
p	0	8,2E-8	0	0	4,8E-7	0	3,0E-7	0,0024	3,0E-6
nCohorte 1	272	514	330	272	514	330	272	514	330
nCohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	5,86	4,82	19,4	3,41	3,42	12,7	1,63	2,40	2,57
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	73 %	72 %	71 %
Espec. 1	92 %	77 %	95 %	86 %	71 %	94 %	72 %	65 %	80 %
Límite 2	3,10	2,30	9,39	1,82	2,30	1,82	0,619	1,40	1,61
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	80 %	82 %
Espec. 2	85 %	65 %	92 %	74 %	65 %	72 %	42 %	50 %	68 %
Límite 3	0,576	0,488	1,61	0,576	0,631	1,33	0,388	0,388	0,576
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	41 %	23 %	68 %	41 %	28 %	64 %	28 %	18 %	40 %
Límite 4	1,60	3,38	1,73	1,60	3,38	1,73	1,60	3,38	1,73
Sens. 4	85 %	74 %	87 %	85 %	71 %	83 %	73 %	52 %	71 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	2,19	6,60	2,55	2,19	6,60	2,55	2,19	6,60	2,55
Sens. 5	83 %	59 %	87 %	79 %	55 %	79 %	70 %	40 %	71 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	5,09	19,3	5,86	5,09	19,3	5,86	5,09	19,3	5,86
Sens. 6	74 %	38 %	87 %	65 %	39 %	79 %	48 %	28 %	59 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,4	0,24	1,0	1,0	0,33	0,99	1,4	0,49	0,99
Valor p	0,70	0,21	1,0	1,0	0,34	0,99	0,70	0,41	0,99
IC 95 % de	0,29	0,027	0,062	0,20	0,034	0,061	0,29	0,088	0,061
RP Cuart.2	6,2	2,2	16	5,1	3,2	16	6,3	2,7	16
RP Cuart. 3	1,4	1,5	2,0	2,1	2,8	4,1	1,0	1,5	3,0
Valor p	0,70	0,52	0,57	0,31	0,14	0,21	1,0	0,53	0,34
IC 95 % de	0,29	0,42	0,18	0,50	0,72	0,45	0,20	0,42	0,31
RP Cuart.3	6,2	5,5	23	8,6	11	37	5,1	5,5	30
RP Cuart. 4	27	6,7	38	21	7,1	30	10	3,5	14
Valor p	1,4E-7	6,3E-4	4,4E-4	1,3E-6	0,0019	9,8E-4	2,6E-4	0,034	0,013
IC 95 % de	8,0	2,3	5,0	6,1	2,1	4,0	3,0	1,1	1,7
RP Cuart.4	94	20	280	72	25	230	36	11	110

Creatinina en suero

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,900	2,07	0,900	1,73	0,900	1,42
Promedio	0,970	2,32	0,970	1,91	0,970	1,58
Desv. típ.	0,492	1,29	0,492	1,06	0,492	0,885
p (ensayo t)		5,2E-32		4,7E-20		3,5E-9
Mín	0,100	0,500	0,100	0,500	0,100	0,500
Máx	3,42	5,30	3,42	5,30	3,42	4,14
n (Muestras)	275	53	275	48	275	33
n (Pacientes)	275	53	275	48	275	33

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,900	2,20	0,900	1,74	0,900	1,45
Promedio	1,04	2,57	1,04	2,05	1,04	1,68
Desv. típ.	0,539	1,32	0,539	1,02	0,539	0,939
p (ensayo t)		1,3E-38		7,6E-20		4,8E-8
Mín	0,100	0,500	0,100	0,500	0,100	0,500
Máx	5,50	4,80	5,50	4,21	5,50	4,14
n (Muestras)	518	34	518	31	518	25
n (Pacientes)	518	34	518	31	518	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,900	2,10	0,900	1,79	0,900	1,45
Promedio	1,01	2,55	1,01	2,05	1,01	1,56
Desv. típ.	0,526	1,54	0,526	1,22	0,526	0,792
p (ensayo t)		1,3E-28		5,6E-17		6,1E-5
Mín	0,100	0,590	0,100	0,530	0,100	0,540
Máx	3,42	6,32	3,42	5,30	3,42	3,05
n (Muestras)	331	31	331	29	331	17
n (Pacientes)	331	31	331	29	331	17

	0 h antes de estadio LRA			24 h antes de estadio LRA			48 h antes de estadio LRA		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,85	0,87	0,85	0,80	0,83	0,80	0,74	0,76	0,71
ET	0,034	0,040	0,044	0,040	0,046	0,050	0,051	0,057	0,072
p	0	0	2,2E-15	1,6E-14	1,3E-12	3,1E-9	2,1E-6	6,8E-6	0,0033
n Cohorte 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
n Cohorte 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
Límite 1	1,44	1,58	1,45	1,20	1,36	1,44	0,980	1,09	0,980
Sens. 1	74 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %	76 %	72 %	71 %
Espec. 1	88 %	88 %	86 %	81 %	82 %	85 %	63 %	66 %	60 %
Límite 2	1,09	1,19	1,15	0,970	1,09	0,970	0,880	0,990	0,800
Sens. 2	83 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %	82 %	84 %	82 %
Espec. 2	72 %	73 %	74 %	62 %	66 %	59 %	48 %	57 %	39 %
Límite 3	0,890	0,890	0,900	0,750	0,910	0,590	0,660	0,880	0,590
Sens. 3	91 %	94 %	90 %	92 %	90 %	93 %	91 %	92 %	94 %
Espec. 3	49 %	45 %	52 %	37 %	51 %	17 %	28 %	44 %	17 %
Límite 4	1,04	1,10	1,10	1,04	1,10	1,10	1,04	1,10	1,10
Sens. 4	83 %	82 %	81 %	75 %	77 %	76 %	67 %	68 %	65 %
Espec. 4	70 %	70 %	72 %	70 %	70 %	72 %	70 %	70 %	72 %
Límite 5	1,20	1,30	1,33	1,20	1,30	1,33	1,20	1,30	1,33
Sens. 5	75 %	79 %	74 %	71 %	71 %	72 %	58 %	56 %	65 %
Espec. 5	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %
Límite 6	1,54	1,70	1,58	1,54	1,70	1,58	1,54	1,70	1,58
Sens. 6	64 %	68 %	65 %	60 %	52 %	66 %	39 %	32 %	35 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,7	3,0	0,99	0,99	3,0	0,66	1,7	3,0	1,5
Valor p	0,47	0,34	0,99	0,99	0,34	0,65	0,47	0,34	0,65
IC 95 % de	0,39	0,31	0,14	0,24	0,31	0,11	0,39	0,31	0,25
RP Cuart. 2	7,4	30	7,2	4,1	30	4,0	7,4	29	9,3
RP Cuart. 3	2,1	3,0	2,0	2,1	4,1	1,0	1,7	6,2	0,49
Valor p	0,31	0,34	0,42	0,25	0,21	1,0	0,47	0,094	0,57
IC 95 % de	0,50	0,31	0,37	0,60	0,45	0,20	0,39	0,73	0,044
RP Cuart. 3	8,6	30	11	7,2	37	5,1	7,4	52	5,6
RP Cuart. 4	24	33	15	12	27	8,8	8,7	17	6,2
Valor p	4,4E-7	6,3E-4	3,5E-4	7,2E-6	0,0013	6,4E-4	8,0E-4	0,0069	0,021
IC 95 % de	7,0	4,5	3,4	4,1	3,6	2,5	2,5	2,2	1,3
RP Cuart. 4	82	250	65	37	200	31	31	130	29

Creatinina en suero/ (producción de orina ajustada al peso)

5

sCr o PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,58	9,30	1,58	6,74	1,58	3,22
Promedio	3160	26300	3160	12700	3160	7610
Desv. típ.	17000	84400	17000	48800	17000	32400
p (ensayo t)		4,4E-5		0,014		0,21
Mín	0,104	0,407	0,104	0,407	0,104	0,407
Máx	154000	421000	154000	280000	154000	170000
n (Muestras)	272	53	272	48	272	33
n (Pacientes)	272	53	272	48	272	33

ES 2 681 955 T3

Solo sCr	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,36	5,82	2,36	4,57	2,36	3,87
Promedio	4820	30600	4820	18800	4820	23200
Desv. tip.	21200	93900	21200	66700	21200	73800
p (ensayo t)		3,2E-6		0,0037		5,6E-4
Mín	0,104	0,407	0,104	0,407	0,104	0,407
Máx	180000	421000	180000	330000	180000	330000
n (Muestras)	514	34	514	31	514	25
n (Pacientes)	514	34	514	31	514	25

Solo PO	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,60	21,6	1,60	14,4	1,60	4,65
Promedio	4090	57700	4090	35800	4090	14800
Desv. tip.	21400	128000	21400	97900	21400	44500
p (ensayo t)		5,4E-11		2,6E-6		0,063
Mín	0,104	0,469	0,104	0,469	0,104	0,469
Máx	230000	431000	230000	431000	230000	170000
n (Muestras)	330	31	330	29	330	17
n (Pacientes)	330	31	330	29	330	17

	0 h antes de estadio LRA		24 h antes de estadio LRA		48 h antes de estadio LRA	
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,81	0,71	0,88	0,79	0,70	0,85
ET	0,037	0,051	0,041	0,040	0,054	0,045
p	0	3,2E-5	0	4,8E-13	2,8E-4	7,8E-15
n Cohorte 1	272	514	330	272	514	330
n Cohorte 2	53	34	31	48	31	29
Límite 1	3,57	2,72	9,58	3,03	2,64	6,58
Sens. 1	72 %	71 %	71 %	71 %	71 %	72 %
Espec. 1	85 %	58 %	95 %	79 %	57 %	92 %
Límite 2	2,28	2,11	6,58	1,99	2,09	3,57
Sens. 2	81 %	82 %	81 %	81 %	81 %	83 %
Espec. 2	67 %	46 %	92 %	61 %	45 %	83 %
Límite 3	1,23	1,23	3,57	1,21	1,73	1,52
Sens. 3	91 %	91 %	90 %	92 %	90 %	93 %
Espec. 3	40 %	25 %	83 %	39 %	37 %	47 %
Límite 4	2,40	3,74	2,46	2,40	3,74	2,46
Sens. 4	79 %	62 %	90 %	73 %	58 %	86 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Límite 5	3,15	5,26	3,33	3,15	5,26	3,33
Sens. 5	74 %	50 %	90 %	69 %	48 %	83 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Límite 6	4,79	9,19	5,26	4,79	9,19	5,26
Sens. 6	64 %	41 %	87 %	56 %	35 %	79 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,0	1,0	0,49	0,74	2,0	0,49
Valor p	1,0	1,0	0,57	0,70	0,32	0,56
IC 95 % de	0,24	0,24	0,044	0,16	0,50	0,044
RP Cuart. 2	4,1	4,1	5,6	3,4	8,4	5,5
RP Cuart. 3	1,8	1,8	0	2,4	2,0	0,99
Valor p	0,35	0,36	na	0,16	0,32	0,99
IC 95 % de	0,51	0,51	na	0,71	0,50	0,14
RP Cuart. 3	6,5	6,3	na	8,2	8,4	7,2
RP Cuart. 4	17	5,4	20	13	5,9	16
Valor p	4,9E-7	0,0030	7,4E-5	6,1E-6	0,0058	2,5E-4
IC 95 % de	5,6	1,8	4,5	4,2	1,7	3,6
RP Cuart. 4	50	16	85	38	21	69

Tabla 4: comparación de niveles marcadores en muestras recogidas a las 12 horas de alcanzar el estadio R de la cohorte 1 (pacientes que alcanzaron estadio R de RIFLE, pero que no progresaron más allá del mismo), y de la cohorte 2 (pacientes que alcanzaron el estadio I o F de RIFLE). La proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico y el inhibidor de metaloproteínasa 2 se midieron en la orina.

5

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	109	129	112	142	114	139
Promedio	118	165	131	180	129	167
Desv. típ.	76,3	105	86,9	127	85,6	99,9
p (ensayo t)		6,4E-7		0,0056		1,7E-4
Mín	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Máx	453	545	340	545	469	600
n (Muestras)	191	207	79	72	177	174
n (Pacientes)	191	207	79	72	177	174

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,63	0,61	0,61
SE	0,028	0,046	0,030
p	4,1E-6	0,021	2,0E-4
nCohorte 1	191	79	177
nCohorte 2	207	72	174
Límite 1	95,8	97,7	98,3
Sens. 1	70 %	71 %	70 %
Espec. 1	47 %	44 %	40 %
Límite 2	76,9	74,9	79,8
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	35 %	32 %	32 %
Límite 3	54,4	46,8	61,9
Sens. 3	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	22 %	16 %	20 %
Límite 4	143	154	147
Sens. 4	45 %	44 %	46 %
Espec. 4	70 %	71 %	70 %
Límite 5	163	196	168
Sens. 5	40 %	39 %	40 %
Espec. 5	80 %	81 %	80 %
Límite 6	212	281	262
Sens. 6	30 %	19 %	20 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	2,0	1,6	1,6
Valor p	0,019	0,29	0,11
95 % CI de	1,1	0,65	0,90
RP Cuart. 2	3,5	4,1	3,0
RP Cuart. 3	1,1	1,1	1,3
Valor p	0,66	0,88	0,39
95 % CI de	0,64	0,42	0,71
RP Cuart. 3	2,0	2,7	2,4
RP Cuart. 4	4,3	2,8	3,9
Valor p	1,6E-6	0,030	2,3E-5
95 % CI de	2,4	1,1	2,1
RP Cuart. 4	7,9	7,2	7,3

10

Inhibidor de metaloproteínasa 2

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	4,66	6,15	4,65	6,53	5,19	6,34
Promedio	5,37	8,66	5,72	11,3	5,87	8,60
Desv. típ.	3,85	13,9	5,02	23,1	3,72	11,4

ES 2 681 955 T3

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
p (ensayo t)		0,0017		0,038		0,0027
Mín	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Máx	38,6	182	38,6	182	28,4	140
n (Muestras)	191	207	79	72	177	174
n (Pacientes)	191	207	79	72	177	174

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,63	0,62	0,60
ET	0,028	0,046	0,030
p	4,9E-6	0,0099	6,0E-4
nCohorte 1	191	79	177
nCohorte 2	207	72	174
Límite 1	4,05	3,93	4,19
Sens. 1	70 %	71 %	70 %
Espec. 1	39 %	41 %	37 %
Límite 2	3,58	2,91	3,72
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	34 %	22 %	31 %
Límite 3	2,56	1,76	2,94
Sens. 3	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	19 %	11 %	21 %
Límite 4	6,59	6,72	7,10
Sens. 4	45 %	50 %	41 %
Espec. 4	70 %	71 %	70 %
Límite 5	7,27	7,59	7,87
Sens. 5	42 %	42 %	39 %
Espec. 5	80 %	81 %	80 %
Límite 6	8,80	9,14	10,2
Sens. 6	31 %	26 %	23 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	1,4	0,77	1,4
Valor p	0,22	0,57	0,32
95 % CI de	0,81	0,30	0,75
RP Cuart. 2	2,5	1,9	2,5
RP Cuart. 3	1,3	0,95	1,2
Valor p	0,39	0,92	0,48
95 % CI de	0,73	0,38	0,68
RP Cuart. 3	2,3	2,4	2,3
RP Cuart. 4	4,6	2,8	3,3
Valor p	7,6E-7	0,030	1,4E-4
95 % CI de	2,5	1,1	1,8
RP Cuart. 4	8,5	7,3	6,2

Eliminación de orina ajustada al peso

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,375	0,567	0,523	0,418	0,309
Promedio	0,924	0,516	1,03	0,803	0,745	0,406
Desv. típ.	1,42	0,701	1,34	0,980	1,22	0,580
p (ensayo t)		3,1E-4		0,26		0,0011
Mín	1,00E-5	1,00E-5	0,119	1,00E-5	1,00E-5	1,00E-5
Máx	10,6	6,00	8,93	6,00	10,6	4,67
n (Muestras)	183	205	71	68	176	171
n (Pacientes)	183	205	71	68	176	171

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,36	0,45	0,33
ET	0,028	0,049	0,029
p	1,7E-7	0,35	1,7E-9
nCohorte 1	183	71	176
nCohorte 2	205	68	171
Límite 1	0,244	0,414	0,204
Sens. 1	70 %	71 %	70 %
Espec. 1	13 %	30 %	11 %
Límite 2	0,197	0,306	0,141
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	9 %	18 %	7 %
Límite 3	0,112	0,147	0,0753
Sens. 3	90 %	91 %	91 %
Espec. 3	4 %	6 %	4 %
Límite 4	0,787	0,912	0,612
Sens. 4	13 %	25 %	10 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,08	1,12	0,833
Sens. 5	10 %	22 %	6 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	1,72	2,55	1,28
Sens. 6	2 %	3 %	4 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	2,0	0,79	2,9
Valor p	0,021	0,63	0,0012
95 % CI de	1,1	0,31	1,5
RP Cuart.2	3,5	2,0	5,5
RP Cuart. 3	2,1	1,3	3,3
Valor p	0,0099	0,63	2,5E-4
95 % CI de	1,2	0,49	1,7
RP Cuart.3	3,8	3,2	6,3
RP Cuart. 4	3,8	1,1	6,8
Valor p	1,2E-5	0,91	1,7E-8
95 % CI de	2,1	0,41	3,5
RP Cuart.4	6,8	2,7	13

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico/ (producción de orina ajustada al peso)

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	203	425	175	328	274	522
Promedio	309000	481000	281	398000	476000	528000
Desv. típ.	2320000	2930000	319	3250000	3100000	2670000
p (ensayo t)		0,53		0,31		0,87
Mín	1,89	4,09	2,58	4,09	1,89	4,28
Máx	2,49E7	2,66E7	1980	2,66E7	2,66E7	2,50E7
n (Muestras)	182	203	70	67	174	170
n (Pacientes)	182	203	70	67	174	170

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,68	0,60	0,68
ET	0,027	0,048	0,029
p	5,3E-11	0,041	2,2E-10
nCohorte 1	182	70	174
nCohorte 2	203	67	170
Límite 1	225	126	282
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	53 %	40 %	52 %
Límite 2	148	80,5	209

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	40 %	26 %	42 %
Límite 3	77,2	44,9	127
Sens. 3	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	23 %	14 %	29 %
Límite 4	334	317	397
Sens. 4	56 %	52 %	58 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %
Límite 5	452	498	601
Sens. 5	46 %	28 %	47 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	782	565	1000
Sens. 6	31 %	27 %	26 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	21,9	1,1	2,1
Valor p	0,028	0,81	0,018
95 % CI de	1,1	0,43	1,1
RP Cuart.2	3,5	3,0	4,0
RP Cuart. 3	2,4	1,6	3,0
Valor p	0,0038	0,33	7,6E-4
95 % CI de	1,3	0,62	1,6
RP Cuart.3	4,3	4,2	5,6
RP Cuart. 4	7,1	1,9	6,3
Valor p	1,7E-9	0,19	5,1E-8
95 % CI de	3,8	0,73	3,3
RP Cuart.4	14	5,0	12

Inhibidor de metaloproteinasas 2 / (producción de orina ajustada al peso)

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	8,67	17,9	7,13	11,6	11,9	22,5
Promedio	12400	37100	12,0	19300	20400	40400
Desv. típ.	93800	267000	15,1	158000	136000	276000
p (ensayo t)		0,24		0,31		0,39
Mín	0,114	0,248	0,134	0,248	0,114	0,257
Máx	992000	3240000	108	1290000	1290000	3240000
n (Muestras)	182	203	70	67	174	170
n (Pacientes)	182	203	70	67	174	170

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,67	0,60	0,67
ET	0,027	0,048	0,029
p	3,1E-10	0,033	2,1E-9
nCohorte 1	182	70	174
nCohorte 2	203	67	170
Límite 1	9,90	5,76	12,5
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	55 %	43 %	52 %
Límite 2	6,81	3,00	9,00
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	41 %	20 %	41 %
Límite 3	3,85	1,53	6,04
Sens. 3	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	27 %	9 %	28 %
Límite 4	16,4	14,7	20,8
Sens. 4	55 %	45 %	52 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %
Límite 5	22,1	17,6	26,7
Sens. 5	42 %	39 %	44 %

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	34,3	24,5	43,3
Sens. 6	29 %	25 %	28 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,8	0,42	1,7
Valor p	0,041	0,086	0,083
95 % CI de	1,0	0,15	0,93
RP Cuart. 2	3,3	1,1	3,3
RP Cuart. 3	2,7	1,0	2,7
Valor p	9,7E-4	1,0	0,0022
95 % CI de	1,5	0,39	1,4
RP Cuart. 3	4,8	2,6	5,0
RP Cuart. 4	5,2	1,9	5,6
Valor p	1,5E-7	0,19	2,3E-7
95 % CI de	2,8	0,73	2,9
RP Cuart. 4	9,6	5,1	11

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	81,6	148	125	211	83,5	150
Promedio	112	209	165	291	129	208
Desv. típ.	95,1	205	136	282	134	183
p (ensayo t)		9,1E-9		7,6E-4		7,6E-6
Mín	10,0	9,20	17,2	9,20	10,0	13,5
Máx	494	1820	769	1820	1000	1120
n (Muestras)	185	204	74	71	174	171
n (Pacientes)	185	204	74	71	174	171

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,68	0,66	0,67
ET	0,027	0,045	0,029
p	4,3E-12	3,1E-4	3,9E-9
n Cohorte 1	185	74	174
n Cohorte 2	204	71	171
Límite 1	95,1	129	95,5
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	58 %	51 %	56 %
Límite 2	67,2	96,0	70,5
Sens. 2	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	41 %	36 %	41 %
Límite 3	45,3	59,3	53,5
Sens. 3	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	24 %	23 %	28 %
Límite 4	121	202	131
Sens. 4	59 %	54 %	58 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %
Límite 5	163	253	176
Sens. 5	45 %	44 %	41 %
Espec. 5	80 %	81 %	80 %
Límite 6	230	343	292
Sens. 6	31 %	27 %	21 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	1,7	1,6	1,7
Valor p	0,079	0,33	0,083
95 % CI de	0,94	0,62	0,93
RP Cuart. 2	3,0	4,3	3,3
RP Cuart. 3	2,8	3,2	2,8
Valor p	6,2E-4	0,019	0,0014

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
95 % CI de	1,5	1,2	1,5
RP Cuart.3	5,0	8,4	5,2
RP Cuart. 4	5,6	4,2	5,4
Valor p	4,0E-8	0,0041	3,5E-7
95 % CI de	3,0	1,6	2,8
RP Cuart.4	10	11	10

Inhibidor de metaloproteinas 2 X creatinina en suero

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,89	6,25	5,59	8,79	4,07	6,62
Promedio	4,99	11,9	7,45	18,6	5,73	11,5
Desv. típ.	4,69	28,4	8,51	45,9	5,63	21,8
p (ensayo t)		0,0011		0,043		8,6E-4
Mín	0,528	0,481	1,03	0,762	0,528	0,481
Máx	50,2	374	51,0	374	45,1	260
n (Muestras)	185	204	74	71	174	171
n (Pacientes)	185	204	74	71	174	171

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,68	0,66	0,66
ET	0,027	0,045	0,029
p	4,4E-11	4,1E-4	4,4E-8
nCohorte 1	185	74	174
nCohorte 2	204	71	171
Límite 1	4,07	5,00	4,41
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	54 %	46 %	56 %
Límite 2	3,00	3,97	3,20
Sens. 2	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	36 %	36 %	36 %
Límite 3	2,23	2,35	2,43
Sens. 3	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	20 %	15 %	25 %
Límite 4	5,89	7,37	6,19
Sens. 4	53 %	58 %	52 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %
Límite 5	7,11	9,41	8,41
Sens. 5	43 %	46 %	37 %
Espec. 5	80 %	81 %	80 %
Límite 6	9,34	12,7	11,0
Sens. 6	31 %	34 %	27 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	1,0	1,3	1,4
Valor p	1,0	0,63	0,27
95 % CI de	0,56	0,49	0,76
RP Cuart.2	1,8	3,3	2,7
RP Cuart. 3	2,2	1,3	2,7
Valor p	0,0067	0,63	0,0014
95 % CI de	1,2	0,49	1,5
RP Cuart.3	3,9	3,3	5,1
RP Cuart. 4	5,0	5,5	4,4
Valor p	3,1E-7	9,7E-4	5,8E-6
95 % CI de	2,7	2,0	2,3
RP Cuart.4	9,3	15	8,3

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	180	473	210	400	206	569
Promedio	214000	535000	373	339000	353000	879000
Desv. típ.	1550000	3220000	583	2760000	2320000	4770000
p (ensayo t)		0,23		0,33		0,20
Mín	1,35	3,00	2,35	4,75	1,35	3,00
Máx	1,52E7	3,25E7	4220	2,26E7	2,26E7	4,43E7
n (Muestras)	176	200	65	67	171	167
n (Pacientes)	176	200	65	67	171	167

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,71	0,65	0,70
ET	0,026	0,048	0,028
p	2,2E-15	0,0022	4,0E-13
nCohorte 1	176	65	171
nCohorte 2	200	67	167
Límite 1	206	161	273
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	57 %	43 %	65 %
Límite 2	135	115	176
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	43 %	37 %	42 %
Límite 3	90,1	53,3	95,7
Sens. 3	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	32 %	20 %	28 %
Límite 4	273	411	347
Sens. 4	64 %	49 %	65 %
Espec. 4	70 %	71 %	70 %
Límite 5	429	524	605
Sens. 5	52 %	42 %	48 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	813	828	1040
Sens. 6	33 %	28 %	32 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	2,2	1,7	1,5
Valor p	0,011	0,32	0,21
95 % CI de	1,2	0,62	0,79
RP Cuart.2	4,0	4,5	2,9
RP Cuart. 3	3,5	2,1	3,3
Valor p	5,2E-5	0,14	2,3E-4
95 % CI de	1,9	0,79	1,8
RP Cuart.3	6,4	5,7	6,3
RP Cuart. 4	9,2	5,3	7,2
Valor p	6,8E-11	0,0019	1,3E-8
95 % CI de	4,7	1,9	3,6
RP Cuart.4	18	15	14

Inhibidor de metaloproteinasas 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	7,38	17,9	8,49	16,6	10,6	22,1
Promedio	8600	51300	16,2	16400	15300	67800
Desv. típ.	63000	420000	30,1	134000	105000	470000
p (ensayo t)		0,18		0,33		0,15
Mín	0,0807	0,180	0,122	0,288	0,0807	0,180
Máx	605000	5510000	229	1100000	1100000	5510000
n (Muestras)	176	200	65	67	171	167
n (Pacientes)	176	200	65	67	171	167

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,70	0,65	0,69
ET	0,027	0,048	0,029
p	6,5E-14	0,0024	1,2E-11
n Cohorte 1	176	65	171
n Cohorte 2	200	67	167
Límite 1	8,94	7,12	12,0
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	54 %	46 %	57 %
Límite 2	5,98	4,49	7,82
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	44 %	32 %	42 %
Límite 3	4,23	2,61	5,45
Sens. 3	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	33 %	25 %	33 %
Límite 4	15,2	16,9	17,6
Sens. 4	56 %	48 %	56 %
Espec. 4	70 %	71 %	70 %
Límite 5	20,4	21,4	26,2
Sens. 5	46 %	40 %	47 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	34,1	33,0	42,6
Sens. 6	33 %	30 %	35 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	2,1	1,3	2,4
Valor p	0,018	0,62	0,0088
95 % CI de	1,1	0,48	1,2
RP Cuart. 2	3,7	3,4	4,5
RP Cuart. 3	2,7	1,0	2,5
Valor p	0,0013	1,0	0,0047
95 % CI de	1,5	0,37	1,3
RP Cuart. 3	4,8	2,7	4,8
RP Cuart. 4	8,8	5,7	7,6
Valor p	1,5E-10	0,0017	5,8E-9
95 % CI de	4,5	1,9	3,8
RP Cuart. 4	17	17	15

5

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X inhibidor de metaloproteinasas 2

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,522	0,729	0,522	0,976	0,584	0,758
	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Promedio	0,801	1,86	0,947	2,72	0,961	2,07
Desv. típ.	0,922	3,75	1,13	6,11	1,13	6,49
p (ensayo t)		1,7E-4		0,012		0,025
Mín	0,0240	0,0240	0,0240	0,0270	0,0240	0,0240
Máx	5,38	39,1	6,28	39,1	7,75	83,9

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
n (Muestras)	191	207	79	72	177	174
n (Pacientes)	191	207	79	72	177	174

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,64	0,62	0,61
ET	0,028	0,046	0,030
p	9,5E-7	0,0073	1,2E-4
nCohorte 1	191	79	177
nCohorte 2	207	72	174
Límite 1	0,421	0,413	0,451
Sens. 1	70 %	71 %	70 %
Espec. 1	46 %	47 %	43 %
Límite 2	0,299	0,214	0,333
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	35 %	25 %	32 %
Límite 3	0,157	0,133	0,187
Sens. 3	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	23 %	18 %	22 %
Límite 4	0,951	1,04	1,04
Sens. 4	45 %	49 %	45 %
Espec. 4	70 %	71 %	70 %
Límite 5	1,17	1,54	1,39
Sens. 5	43 %	42 %	39 %
Espec. 5	80 %	81 %	80 %
Límite 6	2,03	2,58	2,23
Sens. 6	30 %	24 %	26 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	2,0	0,77	2,2
Valor p	0,019	0,57	0,012
95 % CI de	1,1	0,30	1,2
RP Cuart. 2	3,5	1,9	4,0
RP Cuart. 3	1,2	1,1	1,2
Valor p	0,56	0,90	0,57
95 % CI de	0,67	0,43	0,65
RP Cuart. 3	2,1	2,6	2,2
RP Cuart. 4	5,0	2,5	3,9
Valor p	2,0E-7	0,052	2,4E-5
95 % CI de	2,7	0,99	2,1
RP Cuart. 4	9,2	6,4	7,2

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteínasa 2 X creatinina en suero

5

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,405	0,934	0,581	1,21	0,477	1,00
Promedio	0,757	2,56	1,26	4,20	0,991	2,92
Desv. típ.	0,990	6,67	2,12	10,7	1,51	12,1
p (ensayo t)		3,1E-4		0,022		0,037
Mín	0,0120	0,0152	0,0206	0,0152	0,0120	0,0168
Máx	5,77	64,2	15,7	64,2	11,5	156
n (Muestras)	185	204	74	71	174	171
n (Pacientes)	185	204	74	71	174	171

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,67	0,65	0,66
ET	0,027	0,045	0,029
p	1,1E-10	7,1E-4	8,7E-8
nCohorte 1	185	74	174

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
nCohorte 2	204	71	171
Límite 1	0,387	0,594	0,430
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	50 %	51 %	48 %
Límite 2	0,268	0,290	0,298
Sens. 2	80 %	80 %	80 %
Espec. 2	39 %	34 %	36 %
Límite 3	0,141	0,130	0,202
Sens. 3	90 %	90 %	90 %
Espec. 3	23 %	15 %	26 %
Límite 4	0,732	1,14	0,800
Sens. 4	53 %	55 %	56 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %
Límite 5	1,09	1,77	1,28
Sens. 5	45 %	42 %	43 %
Espec. 5	80 %	81 %	80 %
Límite 6	1,98	2,78	2,85
Sens. 6	31 %	35 %	23 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	2,5	1,4	1,8
Valor p	0,0025	0,47	0,062
95 % CI de	1,4	0,55	0,97
RP Cuart. 2	4,5	3,7	3,3
RP Cuart. 3	2,5	1,8	2,3
Valor p	0,0025	0,23	0,0092
95 % CI de	1,4	0,69	1,2
RP Cuart. 3	4,5	4,6	4,2
RP Cuart. 4	6,2	5,4	4,1
Valor p	9,2E-9	9,9E-4	1,1E-5
95 % CI de	3,3	2,0	2,2
RP Cuart. 4	12	15	7,8

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteínasa 2 / (producción de orina ajustada al peso)

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,988	2,68	0,795	1,97	1,48	3,87
Promedio	2190	5240	2,00	5130	4260	4590
Desv. típ.	19800	37400	3,51	42000	32900	31600
p (ensayo t)		0,33		0,31		0,93
Mín	0,00227	0,00514	0,00310	0,00610	0,00227	0,00514
Máx	247000	344000	25,3	344000	344000	335000
n (Muestras)	182	203	70	67	174	170
n (Pacientes)	182	203	70	67	174	170

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,67	0,61	0,67
ET	0,027	0,048	0,029
p	3,0E-10	0,019	9,2E-9
nCohorte 1	182	70	174
nCohorte 2	203	67	170
Límite 1	1,05	0,424	1,34
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	52 %	30 %	48 %
Límite 2	0,522	0,252	0,827
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	35 %	24 %	37 %
Límite 3	0,222	0,0801	0,395
Sens. 3	90 %	91 %	90 %

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Espec. 3	22 %	10 %	26 %
Límite 4	2,20	2,20	2,91
Sens. 4	53 %	46 %	55 %
Espec. 4	70 %	70 %	70 %
Límite 5	3,16	3,11	4,34
Sens. 5	48 %	40 %	46 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	5,82	4,35	8,21
Sens. 6	34 %	31 %	32 %
Espec. 6	90 %	90 %	90 %
RP Cuart. 2	1,4	0,47	2,1
Valor p	0,24	0,14	0,020
95 % CI de	0,79	0,17	1,1
RP Cuart. 2	2,5	1,3	3,9
RP Cuart. 3	1,6	1,1	1,7
Valor p	0,11	0,81	0,085
95 % CI de	0,90	0,43	0,93
RP Cuart. 3	2,8	2,9	3,2
RP Cuart. 4	6,0	2,5	6,0
Valor p	3,0E-8	0,073	1,1E-7
95 % CI de	3,2	0,92	3,1
RP Cuart. 4	11	6,5	12

Proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico X Inhibidor de metaloproteinasas 2 X creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

5

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,874	3,05	0,932	2,68	1,15	3,95
Promedio	1490	6420	2,71	4370	3240	7220
Desv. típ.	12700	46100	6,92	35700	25700	47100
p (ensayo t)		0,17		0,33		0,33
Mín	0,00161	0,00360	0,00282	0,00707	0,00161	0,00360
Máx	151000	435000	53,9	292000	292000	435000
n (Muestras)	176	200	65	67	171	167
n (Pacientes)	176	200	65	67	171	167

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,70	0,64	0,69
ET	0,027	0,048	0,029
p	2,1E-13	0,0029	4,4E-11
nCohorte 1	176	65	171
nCohorte 2	200	67	167
Límite 1	0,961	0,748	1,39
Sens. 1	70 %	70 %	70 %
Espec. 1	54 %	43 %	55 %
Límite 2	0,541	0,320	0,663
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	41 %	25 %	39 %
Límite 3	0,272	0,135	0,378
Sens. 3	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	28 %	14 %	28 %
Límite 4	1,67	2,53	2,50
Sens. 4	60 %	54 %	57 %
Espec. 4	70 %	71 %	70 %
Límite 5	3,05	3,09	4,20
Sens. 5	50 %	43 %	49 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	6,12	5,01	8,34

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
Sens. 6	36 %	36 %	35 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	1,6	0,69	1,5
Valor p	0,14	0,45	0,22
IC 95 % de	0,87	0,26	0,79
RP Cuart. 2	2,8	1,8	2,8
RP Cuart. 3	2,3	1,0	2,7
Valor p	0,0056	1,0	0,0020
IC 95 % de	1,3	0,38	1,4
RP Cuart. 3	4,1	2,6	5,1
RP Cuart. 4	7,6	3,8	5,7
Valor p	1,5E-9	0,014	2,7E-7
IC 95 % de	4,0	1,3	2,9
RP Cuart. 4	15	11	11

Creatinina en suero

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,845	1,10	1,20	1,50	0,815	1,10
Promedio	0,945	1,26	1,26	1,72	0,958	1,25
Desv. típ.	0,434	0,740	0,545	0,956	0,489	0,732
p (ensayo t)		4,2E-7		3,4E-4		1,3E-5
Mín	0,200	0,370	0,300	0,460	0,200	0,370
Máx	2,80	5,30	2,80	5,30	3,57	4,31
n (Muestras)	196	211	77	74	184	181
n (Pacientes)	196	211	77	74	184	181

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,63	0,65	0,62
ET	0,027	0,045	0,029
p	1,9E-6	0,0011	4,2E-5
n Cohorte 1	196	77	184
n Cohorte 2	211	74	181
Límite 1	0,790	1,15	0,740
Sens. 1	71 %	70 %	70 %
Espec. 1	41 %	47 %	38 %
Límite 2	0,690	0,890	0,660
Sens. 2	80 %	82 %	80 %
Espec. 2	29 %	25 %	24 %
Límite 3	0,530	0,790	0,510
Sens. 3	90 %	92 %	91 %
Espec. 3	14 %	21 %	14 %
Límite 4	1,06	1,50	1,04
Sens. 4	52 %	49 %	51 %
Espec. 4	70 %	71 %	70 %
Límite 5	1,26	1,60	1,30
Sens. 5	41 %	46 %	36 %
Espec. 5	80 %	81 %	81 %
Límite 6	1,51	2,10	1,60
Sens. 6	27 %	24 %	24 %
Espec. 6	90 %	91 %	91 %
RP Cuart. 2	0,91	0,53	0,69
Valor p	0,73	0,20	0,22
95 % CI de	0,52	0,21	0,38
RP Cuart. 2	1,6	1,4	1,3
RP Cuart. 3	1,3	1,3	1,6
Valor p	0,29	0,56	0,10
95 % CI de	0,78	0,53	0,91
RP Cuart. 3	2,3	3,3	2,9

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
RP Cuart. 4	3,3	3,7	2,6
Valor p	7,1E-5	0,0087	0,0016
95 % CI de	1,8	1,4	1,4
RP Cuart.4	5,8	9,7	4,8

Creatinina en suero / (producción de orina ajustada al peso)

	sCr o PO		Solo sCr		Solo PO	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,73	2,75	1,93	2,36	2,05	3,40
Promedio	1530	4100	2,72	1250	2050	8260
Desv. típ.	10100	22700	2,96	10300	12000	43700
p (ensayo t)		0,16		0,33		0,073
Mín	0,0673	0,150	0,102	0,144	0,0673	0,150
Máx	74000	170000	18,0	85000	85000	431000
n (Muestras)	177	202	66	68	173	168
n (Pacientes)	177	202	66	68	173	168

	En el momento de la incorporación en el ensayo clínico		
	sCr o PO	Solo sCr	Solo PO
ABC	0,68	0,62	0,68
ET	0,027	0,048	0,029
p	2,1E-11	0,017	1,7E-10
nCohorte 1	177	66	173
nCohorte 2	202	68	168
Límite 1	1,92	1,64	2,18
Sens. 1	70 %	71 %	70 %
Espec. 1	54 %	44 %	54 %
Límite 2	1,46	1,33	1,58
Sens. 2	80 %	81 %	80 %
Espec. 2	41 %	39 %	38 %
Límite 3	1,07	0,907	1,07
Sens. 3	90 %	91 %	90 %
Espec. 3	32 %	33 %	24 %
Límite 4	2,73	2,89	3,10
Sens. 4	50 %	43 %	52 %
Espec. 4	70 %	71 %	71 %
Límite 5	3,53	4,05	3,90
Sens. 5	41 %	34 %	45 %
Espec. 5	80 %	80 %	80 %
Límite 6	5,15	6,39	5,83
Sens. 6	29 %	19 %	36 %
Espec. 6	90 %	91 %	90 %
RP Cuart. 2	3,0	6,5	1,6
Valor p	3,5E-4	6,0E-4	0,15
95 % CI de	1,6	2,2	0,84
RP Cuart.2	5,5	19	3,0
RP Cuart. 3	3,0	2,9	2,0
Valor p	3,5E-4	0,044	0,029
95 % CI de	1,6	1,0	1,1
RP Cuart.3	5,5	8,4	3,7
RP Cuart. 4	7,3	5,0	6,2
Valor p	1,2E-9	0,0026	6,8E-8
95 % CI de	3,9	1,8	3,2
RP Cuart.4	14	14	12

La invención descrita de modo ilustrativo en el presente documento puede llevarse adecuadamente a la práctica en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no estén específicamente desvelados en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, en cada caso indicado en el presente documento cualquiera de las expresiones “que comprende”, “que consiste esencialmente en” y “que consiste en”, pueden reemplazarse por

cualquiera de las otras dos expresiones. Los términos y expresiones que se han empleado se utilizan como términos de descripción y no de limitación, y no hay 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 diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada.

5

En las siguientes reivindicaciones se exponen otras realizaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar el estado renal en un sujeto, que comprende:
determinar un valor medido para una concentración de TIMP2 en orina y una concentración de IGFBP7 en orina;
5 determinar un valor medido para una producción de orina y opcionalmente además de una concentración de creatinina en suero;
combinar, en un valor único, los valores medidos obtenidos para proporcionar un resultado de ensayo; y
correlacionar el resultado de ensayo con el estado renal del sujeto, en el que dicha etapa de correlación comprende
correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con uno o más de diagnóstico, estratificación de riesgos, pronóstico,
10 clasificación y seguimiento del estado renal del sujeto.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que dicha etapa de correlación comprende correlacionar el resultado de ensayo con un pronóstico del estado renal del sujeto.
- 15 3. Un método según la reivindicación 1, en el que dicha etapa de correlación comprende asignar al sujeto una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal, basándose en el resultado de ensayo,
en el dichos uno o más cambios futuros en el estado renal, comprenden preferentemente uno o más de una futura lesión en la función renal, una futura función renal reducida, una mejora futura de la función renal y una futura insuficiencia renal aguda (IRA).
- 20 4. Un método según una de las reivindicaciones 1-3, en el que el valor único se calcula como TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina / producción de orina; TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina x creatinina en suero/producción de orina.
- 25 5. Un método según una de las reivindicaciones 1-4, en el que la etapa de correlación comprende correlacionar el resultado de ensayo con un diagnóstico de insuficiencia renal aguda o una lesión en la función renal,
o
en el que la etapa de correlación comprende correlacionar el resultado de ensayo con una probabilidad de un desenlace clínico relacionado con una lesión renal sufrida por el sujeto, o
30 en el que la etapa de correlación comprende correlacionar el resultado de ensayo con una probabilidad de que se produzcan uno o más cambios futuros en el estado renal a los 30 días del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto,
en el que la probabilidad de que se produzcan uno o más cambios futuros en el estado renal es preferentemente que sea más o menos probable que se produzca un acontecimiento de interés en un periodo seleccionado del grupo que
35 consiste en 21 días, 14 días, 7 días, 5 días, 96 horas, 72 horas, 48 horas, 36 horas, 24 horas y 12 horas.
6. Un método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que para la evaluación del estado renal el sujeto se selecciona en función de la preexistencia en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos para IRA prerrenal, renal intrínseca o postrenal, o
40 en el que para la evaluación del estado renal, el sujeto se selecciona en función de un diagnóstico existente de uno o más de insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, filtración glomerular por debajo del intervalo normal, cirrosis, creatinina en suero por encima del intervalo normal, septicemia, lesión en la función renal, función renal reducida o IRA, o en función de estar o haberse sometido a cirugía vascular mayor, derivación de la arteria coronaria u otra cirugía
45 cardíaca o en función de la exposición a AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina, o
en el que dicha etapa de correlación comprende evaluar si la función renal está o no mejorando o empeorando en un sujeto que ha sufrido una lesión en la función renal, una función renal reducida o IRA, en función del resultado de
50 ensayo, o
en el que el dicho método es un método para asignar a dicho sujeto un riesgo de aparición o no futura de una lesión en la función renal, o
en el que dicho método es un método para asignar a dicho sujeto un riesgo de aparición o no futura de función renal reducida, o
55 en el que dicho método es un método para asignar a dicho sujeto un riesgo de aparición o no futura de una necesidad de diálisis, o
en el que dicho método es un método para asignar a dicho sujeto un riesgo de aparición o no futura de insuficiencia renal aguda, o
en el que dicho método es un método para asignar a dicho sujeto un riesgo de aparición o no futura de una
60 necesidad de terapia de reemplazo renal, o
en el que dicho método es un método para asignar a dicho sujeto un riesgo de aparición o no futura de una necesidad de trasplante renal, o
en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una futura lesión en la función renal, una futura función renal reducida, una futura mejora de la función renal y una futura insuficiencia renal
65 aguda (IRA) a las 72 horas del momento en el que se obtiene una muestra de líquido corporal, o
en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una futura lesión en la

función renal, una futura función renal reducida, una futura mejora de la función renal y una futura insuficiencia renal aguda (IRA) a las 48 horas del momento en el que se obtiene una muestra de líquido corporal, o en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una futura lesión en la función renal, una futura función renal reducida, una futura mejora de la función renal y una futura insuficiencia renal aguda (IRA) a las 24 horas del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal.

7. Un método según una de las reivindicaciones 1-6, en el que el sujeto está en el estadio 0 o R de RIFLE.

8. Un método según la reivindicación 7, en el que el sujeto está en el estadio 0 de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio R, I o F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas,

en el que el sujeto está preferentemente en el estadio 0 de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio I o F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas, o

en el que el sujeto está preferentemente en el estadio 0 de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas, o

en el que el sujeto está en el estadio 0 o R de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio I o F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas,

en el que el sujeto está preferentemente en el estadio 0 o R de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas, o

en el que el sujeto está en el estadio R de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio I o F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas,

en el que el sujeto está preferentemente en el estadio R de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas.

9. Un método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto está en el estadio 0, R o I de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas.

10. Un método de acuerdo la reivindicación 9, en el que el sujeto está en el estadio I de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el estadio F de RIFLE a las 72 horas o a las 48 horas o a las 24 horas.

11. Un método con una de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto no tiene insuficiencia renal aguda, o en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o en el que el sujeto tiene una producción de orina de al menos 0,5 ml/kg/h durante las 6 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una producción de orina de al menos 0,5 ml/kg/h durante las 6 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, y (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto tiene una producción de orina de al menos 0,5 ml/kg/h durante las 6 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una producción de orina de al menos 0,5 ml/kg/h durante las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, y (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que dicha etapa de correlación comprende asignar uno o más de: una probabilidad de que en 72 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero (ii) tenga una producción de orina menor que 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas o (iii) experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero,

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar uno o más de: una probabilidad de que en 48 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero (ii) tenga una producción de orina menor que 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas o (iii) experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar uno o más de: una probabilidad de que en 24 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero (ii) tenga una producción de orina menor que 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas o (iii) experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor

de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 72 horas el sujeto experimente un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 72 horas el sujeto tenga una producción de orina menor que 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 72 horas el sujeto experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 48 horas el sujeto experimente un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 48 horas el sujeto tenga una producción de orina menor que 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 48 horas el sujeto experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 24 horas el sujeto experimente un aumento de 1,5 veces o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 24 horas el sujeto tenga una producción de orina menor que 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 24 horas el sujeto experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero.

12. Un método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto tiene una producción de orina de al menos 0,5 ml/kg/h durante las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una producción de orina de al menos de 0,5 ml/kg/h durante las 2 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal y (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene una muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto tiene una producción de orina de al menos 0,3 ml/kg/h durante las 24 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o anuria durante las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una producción de orina al menos de 0,3 ml/kg/h durante las 24 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o anuria durante las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal y (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero por encima de un valor inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o

en el que dicha etapa de correlación comprende asignar uno o más de: una probabilidad de que en 72 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero (ii) tenga una producción de orina menor que 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 12 horas o (iii) experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero,

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar uno o más de: una probabilidad de que en 48 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero (ii) tenga una producción de orina menor de 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas o (iii) experimente un aumento de 0,3 mg/dl o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar uno o más de: una probabilidad de que en 24 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero o (ii) tenga una producción de orina menor de 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 72 horas el sujeto experimente un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 72 horas el sujeto tendrá una producción de orina menor de 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 48 horas el sujeto experimente un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 48 horas el sujeto tenga una producción de orina menor de 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 24 horas el sujeto experimente un aumento de 2 veces o machos de creatinina en suero, o

en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 24 horas el sujeto tenga una producción de orina menor de 0,5 ml/kg/h durante un periodo de 6 horas.

13. Un método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que dicha etapa de correlación comprende asignar uno o más de: una probabilidad de que en 72 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero, o (ii) tener una producción de orina menor de 0,3 ml/kg/h durante un periodo de 24 horas o anuria durante un periodo de 12 horas,
- 5 en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar uno o más de: una probabilidad de que en 48 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero o (ii) tenga una producción de orina menor de 0,3 ml/kg/h durante un periodo de 24 horas o anuria durante un periodo de 12 horas, o en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar uno o más de: una probabilidad de que en 24 horas el sujeto (i) experimente un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero, o (ii) tenga una
- 10 producción de orina menor de 0,3 ml/kg/h durante un periodo de 24 horas o anuria durante un periodo de 12 horas, o en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 72 horas el sujeto experimente un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero, o en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 72 horas el sujeto tenga una producción de orina menor de 0,3 ml/kg/h durante un periodo de 24 horas o anuria durante un
- 15 periodo de 12 horas o en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 48 horas el sujeto experimente un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero, o en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 48 horas el sujeto tenga una producción de orina menor de 0,3 ml/kg/h durante un periodo de 24 horas o anuria durante un periodo de 12 horas, o en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 24 horas el
- 20 sujeto experimente un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero, o en el que dicha etapa de correlación comprende preferentemente asignar una probabilidad de que en 24 horas el sujeto tenga una producción de orina menor de 0,3 ml/kg/h durante un periodo de 24 horas o anuria durante un periodo de 12 horas.
- 25 14. Un sistema para evaluar los niveles de biomarcadores, que comprende: uno o más reactivos que se unen específicamente a TIMP2 y un reactivo que se une específicamente a IGFBP7; y un instrumento de ensayo configurado para recibir una muestra de orina y poner en contacto el uno o más reactivos con la muestra de orina y generar uno o más valores medidos resultantes de la unión de TIMP2 e IGFBP7 con un
- 30 reactivo de unión específico respectivo en uno o más reactivos, siendo los valores medidos indicativos de una concentración de TIMP2 y una concentración de IGFBP7, en el que el instrumento de ensayo está configurado además para recibir la entrada de, o determinar valores medidos de una producción de orina y opcionalmente además de una concentración de creatinina en suero, y en el que el instrumento de ensayo combina, en un valor único, los valores medidos obtenidos por el instrumento, para proporcionar un resultado de ensayo,
- 35 en el que uno o más reactivos se seleccionan preferentemente de un anticuerpo que se une específicamente a TIMP2 y un anticuerpo que se une específicamente a IGFBP7, en el que el instrumento de ensayo comprende preferentemente un dispositivo de ensayo y un lector de dispositivo de ensayo, en el que el uno o más reactivos están inmovilizados en una o más ubicaciones predeterminadas dentro del dispositivo de ensayo, en el que el dispositivo de ensayo está configurado para recibir la muestra de orina de
- 40 manera que la muestra de orina se ponga en contacto con una o más ubicaciones predeterminadas, y en el que el lector de dispositivo de ensayo consulta la una o más ubicaciones predeterminadas para generar los valores medidos indicativos de una concentración de TIMP2 y de una concentración de IGFBP7.
- 45 15. El sistema de la reivindicación 14, en el que el valor único se calcula como TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina/producción de orina; TIMP2 en orina x IGFBP7 en orina x creatinina en suero/producción de orina.