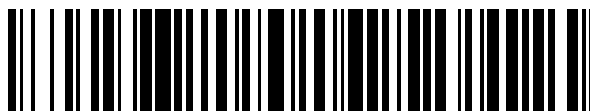


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 184**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/567 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011** E 13177829 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** EP 2666872

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

30 Prioridad:

05.02.2010 US 302021 P
05.02.2010 US 302026 P
05.02.2010 US 302025 P
05.02.2010 US 302027 P
05.02.2010 US 302036 P
16.08.2010 US 374060 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2016

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 2 585 184 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

Antecedentes de la invención

5 El siguiente análisis de los antecedentes de la invención se proporciona meramente para ayudar al lector en la comprensión de la invención y no se admite para describir o constituir técnica anterior a la presente invención.

10 El riñón es el responsable de la excreción de agua y soluto del cuerpo. Sus funciones incluyen el mantenimiento del equilibrio ácido-base, la regulación de las concentraciones de electrolitos, el control de la volemia y la regulación de la presión arterial. Como tal, la pérdida de la función renal a través de lesión y/o enfermedad da como resultado mortalidad y morbilidad sustancial. Se proporciona un análisis detallado de las lesiones renales en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, New York, páginas 1741-1830. La enfermedad y/o lesión renal puede ser aguda o crónica. Las enfermedades renales agudas y crónicas se describen como sigue (de Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed, McGraw Hill, New York, páginas 785-815): "La insuficiencia renal aguda es un empeoramiento de la función renal durante de horas a días, lo que da como resultado la retención de desechos nitrogenados (tales como nitrógeno ureico) y creatinina en la sangre. La retención de estas sustancias se llama azoemia. La insuficiencia renal crónica (nefropatía crónica) resulta de una pérdida anormal de la función renal durante de meses a años".

20 La insuficiencia renal aguda (IRC, también conocida como lesión renal aguda o LRA) es una reducción brusca (detectada típicamente en de aproximadamente 48 horas a 1 semana) en la filtración glomerular. Esta pérdida de capacidad de filtración da como resultado la retención de nitrógeno (urea y creatinina) y productos de desecho no nitrogenados que normalmente se excretan por el riñón, una reducción en la diuresis, o ambas. Se ha informado de que la IRA complica aproximadamente un 5 % de los ingresos hospitalarios, un 4-15 % de las intervenciones con circulación extracorpórea, y hasta un 30 % de las admisiones de cuidados intensivos. La IRA se puede categorizar como prerrenal, renal intrínseca o posrenal según la causalidad. La nefropatía intrínseca se puede dividir además en anomalías glomerulares, tubulares, intersticiales y vasculares. Las principales causas de IRA se describen en la siguiente tabla, que está adaptada del Merck Manual, 17ª ed, capítulo 222:

25

Tipo	Factores de riesgo
Prerrenal	
Hipovolemia de LEC	Diuresis excesiva, hemorragia, pérdidas GI, pérdida de líquido intravascular al espacio extravascular (debido a ascitis, peritonitis, pancreatitis o quemaduras), pérdida de piel y membranas mucosas, estados de pérdida de agua y sal renales
Gasto cardíaco bajo	Cardiomiopatía, IM, taponamiento cardíaco, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, ventilación mecánica con presión positiva
Resistencia vascular sistémica baja	Choque septicémico, insuficiencia hepática, antihipertensores
Incremento en la resistencia vascular renal	AINE, ciclosporinas, tacrolimus, hipercalcemia, anafilaxia, anestésicos, obstrucción de la arteria renal, trombosis de la vena renal, septicemia, síndrome hepatorenal
Disminución en el tono de las arteriolas eferentes (que da lugar a una disminución en la TFG a partir de la reducción de la presión transcapilar glomerular, en especial en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral)	inhibidores de la ECA o bloqueantes de los receptores de la angiotensina II
Renal intrínseca	
Lesión tubular aguda	Isquemia (estado prerrenal prolongado o grave): cirugía, hemorragia, obstrucción arterial o venosa; toxinas: AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ífosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopaco, estreptoizotocina
Glomerulonefritis aguda	Asociados a ANCA: Glomerulonefritis con semilunas, panarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener; glomerulonefritis anti-MBG: Síndrome de Goodpasture; inmunocomplejos: Glomerulonefritis en lupus, glomerulonefritis posinfecciosa, glomerulonefritis crioglobulinémica
Nefritis tubulointersticial aguda	Reacción a fármacos (por ejemplo, β -lactamas, AINE, sulfonamidas, ciprofloxacina, diuréticos tiazídicos, furosemida, fenitoína, alopurinol, pielonefritis, necrosis papilar
Nefropatía vascular aguda	Vasculitis, hipertensión maligna, microangiopatías trombóticas, esclerodermia, ateroembolia
Enfermedades infiltrantes	Linfoma, sarcoidosis, leucemia

Tipo	Factores de riesgo
Posrrenal	
Precipitación tubular	Ácido úrico (lisis tumoral), sulfonamidas, triamtereno, aciclovir, indinavir, metotrexato, ingestión de etilenglicol, proteína de mieloma, mioglobina
Obstrucción ureteral	Intrínsecos: Cálculos, coágulos, tejido renal desprendido, aspergiloma, edema, neoplasia maligna, defectos congénitos; extrínsecos: Neoplasia maligna, fibrosis retroperitoneal, traumatismo ureteral durante cirugía o lesión de alto impacto
Obstrucción de la vejiga	Mecánicos: Hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, estenosis uretral, fimosis, parafimosis, válvulas uretrales, sonda urinaria permanente obstruida; neurogénicos: fármacos anticolinérgicos, lesión de la neurona motora superior o inferior

En el caso de IRA isquémica, el curso de la enfermedad se puede dividir en cuatro fases. Durante una fase de iniciación, que dura de horas a días, una reducción en la perfusión del riñón evoluciona en una lesión. La ultrafiltración glomerular se reduce, el flujo de filtrado se reduce debido a los desechos dentro de los túbulos, y se produce una fuga hacia atrás de filtrado a través de epitelio lesionado. La lesión renal se puede mediar durante esta fase por reperfusión del riñón. La iniciación se sigue por una fase de extensión que se caracteriza por lesión isquémica continuada e inflamación y puede implicar daño endotelial y congestión vascular. Durante la fase de mantenimiento, que dura de 1 a 2 semanas, se produce lesión celular renal, y filtración glomerular y la diuresis alcanza un mínimo. Puede seguir una fase de recuperación en la que se repara el epitelio renal y se recupera gradualmente la TFG. A pesar de esto, la tasa de supervivencia de los sujetos con IRA puede ser tan baja como aproximadamente de un 60 %.

La lesión renal aguda provocada por agentes de contraste radiológico (también llamados medios de contraste radiológico) y otras nefrotoxinas tales como ciclosporina, antibióticos que incluyen aminoglucósidos y antineoplásicos tales como cisplatino, se manifiesta durante un período de días a aproximadamente una semana. Se cree que la nefropatía inducida por contraste (NIC, que es LRA provocada por agentes de contraste radiológico) está provocada por vasoconstricción intrarrenal (que da lugar a lesión isquémica) y de la generación de especies reactivas de oxígeno que son directamente tóxicas para las células epiteliales tubulares renales. La NIC se presenta clásicamente como un aumento agudo (aparición en el plazo de 24-48 h), pero reversible (pico a los 3-5 días, resolución en el plazo de 1 semana) en nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica.

Un criterio comúnmente informado para definir y detectar la LRA es una elevación aguda (típicamente en el plazo de aproximadamente 2-7 días o en el plazo de un período de hospitalización) de creatinina sérica. Aunque el uso de la elevación de creatinina sérica para definir y detectar la LRA está bien establecido, la magnitud de elevación de creatinina sérica y el tiempo durante el que se mide para definir la LRA varía considerablemente entre las publicaciones. Tradicionalmente, se usaron incrementos relativamente grandes de creatinina sérica tal como de un 100 %, 200 %, un incremento de al menos un 100 % a un valor superior a 2 mg/dl y otras definiciones para definir la LRA. Sin embargo, la tendencia reciente ha sido hacia el uso de aumentos más pequeños de creatinina sérica para definir la LRA. La relación entre el aumento de creatinina sérica, LRA y los riesgos para la salud asociados se revisan en Praught y Shlipak, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:265-270, 2005 y en Chertow *et al*, *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370, 2005, junto con las referencias enumeradas en el mismo. Como se describe en estas publicaciones, el empeoramiento agudo de la función renal (LRA) y el incremento en el riesgo de muerte y otros resultados perjudiciales se conocen ahora por estar asociados con incrementos muy pequeños en creatinina sérica. Estos incrementos se pueden determinar como un valor relativo (porcentaje) y un valor nominal. Se ha informado de que incrementos relativos en creatinina sérica tan pequeños como de un 20 % del valor antes de la lesión indican un empeoramiento de forma aguda en la función renal (LRA) y un incremento en el riesgo para la salud, pero el valor informado más comúnmente para definir la LRA y el incremento en el riesgo para la salud es un incremento relativo de al menos un 25 %. Se ha informado de que incrementos nominales tan pequeños como de 0,3 mg/dl, 0,2 mg/dl o incluso de 0,1 mg/dl indican un empeoramiento en la función renal y un incremento en el riesgo de muerte. Se han usado diversos períodos de tiempo para que la creatinina sérica aumente hasta estos valores umbrales para definir la LRA, por ejemplo, que varían de 2 días, 3 días, 7 días, o un período variable definido como el tiempo en el que el paciente está en el hospital o en la unidad de cuidados intensivos. Estos estudios indican que no existe un aumento en la creatinina sérica umbral particular (o período de tiempo para el aumento) para el empeoramiento de la función renal o LRA, sino más bien un incremento continuo en el riesgo con un incremento en la magnitud de aumento en la creatinina sérica.

Un estudio (Lassnigg *et al*, *J Am Soc Nephrol* 15: 1597-1605, 2004) investigó ambos incrementos y disminuciones en la creatinina sérica. Los pacientes con una caída leve en la creatinina sérica de -0,1 a -0,3 mg/dl después de cirugía cardíaca tenían la menor tasa de mortalidad. Los pacientes con una caída mayor en la creatinina sérica (más que o igual a -0,4 mg/dl) o cualquier incremento en la creatinina sérica tuvieron una tasa de mortalidad mayor. Estos hallazgos hicieron que los autores concluyeran que incluso cambios muy sutiles en la función renal (como se detectaron por cambios en la creatinina pequeños en el plazo de 48 horas de cirugía) afectaron gravemente a la evolución del paciente. En un esfuerzo por alcanzar un consenso sobre un sistema de clasificación unificado para el uso de creatinina sérica para definir la LRA en ensayos clínicos y en la práctica clínica, Bellomo *et al*, *Crit Care*.

8(4):R204-12, 2004, propone las siguientes clasificaciones para estratificar a los pacientes con LRA:

"Riesgo": creatinina sérica incrementada 1,5 veces del valor basal O producción de orina de <0,5 ml/kg de peso corporal/h durante 6 horas;

5 "Lesión": creatinina sérica incrementada 2,0 veces del valor basal O producción de orina de <0,5 ml/kg/h durante 12 h;

"Insuficiencia": creatinina sérica incrementada 3,0 veces del valor basal O creatinina >355 µmol/l (con un aumento de >44) o diuresis inferior a 0,3 ml/kg/h durante 24 h o anuria durante al menos 12 horas;

E incluyó dos resultados clínicos:

"Pérdida": necesidad persistente de tratamiento renal sustitutivo durante más de cuatro semanas.

10 "IRT": insuficiencia renal terminal, (necesidad de diálisis durante más de 3 meses).

Estos criterios se llaman criterios RIFLE, que proporcionan una herramienta clínica útil para clasificar el estado renal. Como se analizó en Kellum, *Crit. Care Med.* 36: S141-45, 2008 y Ricci *et al.*, *Kidney Int.* 73, 538-546, 2008, los criterios RIFLE proporcionan una definición uniforme de la LRA que se ha validado en numerosos estudios.

15 Más recientemente, Mehta *et al.*, *Crit. Care* 11:R31 (doi: 10,1186.cc5713), 2007, propone las siguientes clasificaciones similares para estratificar a los pacientes con LRA, que se han modificado a partir de RIFLE:

"Período I": incremento en la creatinina sérica mayor que o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4$ mmol/l) o incremento mayor que o igual a un 150 % (1,5 veces) del valor basal O diuresis menor que 0,5 ml/kg por hora durante más de 6 horas;

"Período II": incremento en la creatinina sérica a más de un 200 % (> 2 veces) del valor basal O diuresis menor que 0,5 ml/kg por hora durante más de 12 horas;

20 "Período III": incremento en la creatinina sérica a más de un 300 % (> 3 veces) del valor basal O creatinina sérica de ≥ 354 mmol/l acompañada por un incremento agudo de al menos 44 mmol/l O diuresis menor que 0,3 ml/kg por hora durante 24 horas o anuria durante 12 horas.

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

30 Taulan *et al.* (2006) "Comprehensive analysis of the renal transcriptional response to acute uranyl nitrate exposure" *BMC Genomics* Vol. 7 describe un análisis de la respuesta transcripcional renal a la exposición aguda a nitrato de uranilo. Además, Edelstein (2008) "Biomarkers of acute kidney injury" *Adv Chronic Kidney Dis.* 15(3), 222-234 trata los biomarcadores de la lesión renal aguda.

35 Aunque la medida en serie de la creatinina sérica durante un período de días es un procedimiento aceptado de detección y diagnóstico de la LRA y se considera una de las herramientas más importantes para evaluar a los pacientes con LRA, en general se considera que la creatinina sérica tiene varias limitaciones en el diagnóstico, evaluación y seguimiento de los pacientes con LRA. El período de tiempo para que la creatinina sérica aumente hasta valores (por ejemplo, un aumento de 0,3 mg/dl o un 25 %) considerados de diagnóstico de LRA puede ser de 48 horas o más, dependiendo de la definición usada. Puesto que la lesión celular en la LRA se puede producir durante un período de horas, las elevaciones de creatinina sérica detectadas a las 48 horas o más pueden ser un indicador tardío de lesión, y basándose en la creatinina sérica pueden retrasar así el diagnóstico de la LRA. Por otra parte, la creatinina sérica no es un buen indicador del estado exacto del riñón y se necesita tratamiento durante las fases más agudas de la LRA cuando la función renal está cambiando rápidamente. Algunos pacientes con LRA se recuperarán totalmente, algunos necesitarán diálisis (a corto plazo o bien a largo plazo) y algunos tendrán otras consecuencias perjudiciales incluyendo muerte, complicaciones cardíacas graves y nefropatía crónica. Debido a que la creatinina sérica es un marcador de la tasa de filtración, no diferencia entre las causas de la LRA (obstrucción prerenal, renal intrínseca, posrenal, ateroembólica, etc.) o la categoría o ubicación de la lesión en la nefropatía intrínseca (por ejemplo, de origen tubular, glomerular o intersticial). La diuresis está limitada de forma similar, a sabiendas de que estas cosas pueden ser de vital importancia en el control y tratamiento de los pacientes con LRA.

50 Estas limitaciones ponen de relieve la necesidad de procedimientos mejores para detectar y evaluar la LRA, en particular en los períodos tempranos y subclínicos, pero también en períodos más avanzados cuando se puede producir la recuperación y reparación del riñón. Además, existe una necesidad de identificar mejor a los pacientes que están en riesgo de tener una LRA.

Breve resumen de la invención

Es un objetivo de la divulgación proporcionar procedimientos y composiciones para evaluar la función renal en un sujeto. Como se describe en el presente documento, la medida de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en factor de coagulación VII, CA19-9, proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7, quimiocina con motivo C-X-C 6, y quimiocina con motivo C-C 13 (cada uno denominado en el presente documento "marcador de lesión renal") se puede usar para el diagnóstico, pronóstico, estratificación del riesgo, estadificación, seguimiento, categorización y determinación de regímenes de diagnóstico y tratamiento adicionales en sujetos que padecen o están en riesgo de padecer una lesión en la función renal, función renal reducida e/o insuficiencia renal aguda (también llamada lesión renal aguda).

Los marcadores de lesión renal como se describe en el presente documento se pueden usar, individualmente o en paneles que comprenden una pluralidad de marcadores de lesión renal, para la estratificación del riesgo (es decir, para identificar a los sujetos en riesgo de una lesión futura en la función renal, para la evolución futura a una función renal reducida, para la evolución futura a IRA, para una mejora futura en la función renal, etc.); para el diagnóstico de una enfermedad existente (es decir, para identificar a los sujetos que han padecido una lesión en la función renal, que han evolucionado a una reducción en su función renal, que han evolucionado a IRA, etc.); para el seguimiento del deterioro o mejora de la función renal; y para predecir un resultado médico futuro, tal como una mejora o empeoramiento en la función renal, una disminución o incremento en el riesgo de mortalidad, una disminución o incremento en el riesgo de que un sujeto requiera tratamiento renal sustitutivo (es decir, hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración, y/o trasplante renal, una disminución o incremento en el riesgo de que un sujeto se recupere de una lesión en la función renal, una disminución o incremento en el riesgo de que un sujeto se recupere de IRA, una disminución o incremento en el riesgo de que un sujeto evolucione a nefropatía terminal, una disminución o incremento en el riesgo de que un sujeto evolucione a insuficiencia renal crónica, una disminución o incremento en el riesgo de que un sujeto padezca rechazo de un riñón trasplantado, etc.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos para evaluar el estado renal en un sujeto. Estos procedimientos comprenden realizar un procedimiento de ensayo que está configurado para detectar uno o más biomarcadores que comprenden la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 en una muestra de líquido corporal obtenida del sujeto para proporcionar un resultado de ensayo; y correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con el estado renal del sujeto, en el que dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal para el sujeto basada en el/los resultado(s) de ensayo. En un modo de realización, los uno o más ensayos configurados para detectar uno o más biomarcadores comprenden además uno o más ensayos configurados para detectar uno o más de factor de coagulación VII y CA19-9.

Esta correlación con el estado renal puede incluir correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con uno o más de estratificación del riesgo, 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 divulgados en el presente documento para la evaluación de la lesión renal.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un uso *in vitro* de uno o más biomarcadores que comprenden la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 para el pronóstico de una lesión renal aguda futura.

En determinados modos de realización, los procedimientos para evaluar el estado renal descrito en el presente documento son procedimientos para la estratificación del riesgo del sujeto; es decir, asignar una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal para el sujeto. En estos modos de realización, el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con uno o más de dichos cambios futuros. Los siguientes son modos de realización de estratificación del riesgo preferentes.

En modos de realización de estratificación del riesgo preferentes, estos procedimientos comprenden determinar el riesgo de un sujeto por una lesión futura para función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de una lesión futura de este tipo de la función renal. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar cada una con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia positiva", se le asigna al sujeto un incremento en la probabilidad de padecer una lesión futura en la función renal cuando la concentración medida es superior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia negativa", se le asigna al sujeto un incremento en la probabilidad de padecer una lesión futura en la función renal cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral.

En otros modos de realización de estratificación del riesgo preferentes, estos procedimientos comprenden determinar el riesgo de un sujeto por una reducción futura en la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de dicha función renal reducida. Por ejemplo, las concentraciones medidas se pueden comparar cada una con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia positiva", se le asigna al sujeto un incremento en la probabilidad de padecer una reducción futura en la función renal cuando la concentración medida es superior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia negativa", se le asigna al sujeto

un incremento en la probabilidad de una reducción futura en la función renal cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral.

5 Todavía en otros modos de realización de estratificación del riesgo preferentes, estos procedimientos comprenden determinar la probabilidad de un sujeto por una mejora futura en la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de una mejora futura de este tipo en la función renal. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar cada una con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia positiva", se le asigna al sujeto un incremento en la probabilidad de una mejora futura en la función renal cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia negativa", se le asigna al sujeto un incremento en la probabilidad de una mejora futura en la función renal cuando la concentración medida es superior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral.

15 Aún en otros modos de realización de estratificación del riesgo preferentes, estos procedimientos comprenden determinar el riesgo de un sujeto para la evolución a IRA, y el/los resultado(s) se correlaciona(n) con una probabilidad de dicha evolución a IRA. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar cada una con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia positiva", un incremento en la probabilidad de evolución a IRA se asigna al sujeto cuando la concentración medida es superior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia negativa", un incremento en la probabilidad de evolución a IRA se asigna al sujeto cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral.

25 Y en otros modos de realización de estratificación del riesgo preferentes, estos procedimientos comprenden determinar el riesgo de resultado de un sujeto, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de aparición de un resultado clínico relacionado con una lesión renal padecida por el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar cada una con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia positiva", un incremento en la probabilidad de uno o más de: insuficiencia renal aguda, evolución a un período de empeoramiento de LRA, mortalidad, necesidad de tratamiento renal sustitutivo, necesidad de retirada de toxinas renales, nefropatía terminal, insuficiencia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, evolución a nefropatía crónica, etc., se asigna al sujeto cuando la concentración medida es superior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral. Para un marcador de lesión renal "de tendencia negativa", un incremento en la probabilidad de uno o más de: insuficiencia renal aguda, evolución a un período de empeoramiento de LRA, mortalidad, necesidad de tratamiento renal sustitutivo, necesidad de retirada de toxinas renales, nefropatía terminal, insuficiencia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, evolución a nefropatía crónica, etc., se asigna al sujeto cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, con relación a una probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral.

40 En dichos modos de realización de estratificación del riesgo, preferentemente la probabilidad o riesgo asignado es que un acontecimiento de interés es más o menos probable que se produzca en el plazo de 180 días desde el momento en el que se obtiene la muestra del líquido corporal del sujeto. En modos de realización particularmente preferentes, la probabilidad o riesgo asignado se refiere a un acontecimiento de interés que se produce dentro de 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 desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto es equivalente al diagnóstico de una afección actual.

50 En modos de realización de estratificación del riesgo preferentes, el sujeto se selecciona para la estratificación del riesgo en base a la existencia previa en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos para IRA prerrenal, renal intrínseca o posrenal. Por ejemplo, un sujeto que se somete o que se ha sometido a cirugía mayor vascular, revascularización coronaria, u 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 sérica por encima del intervalo normal, o septicemia; o un sujeto expuesto a AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopaco, o estreptozotocina, son todos sujetos preferentes para realizar el seguimiento de los riesgos de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. Esta lista no pretende ser limitante. Por "pre-existencia" en este contexto se entiende que el factor de riesgo existe en el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto. En modos de realización particularmente preferentes, un sujeto se elige para la estratificación del riesgo en base a un diagnóstico existente de lesión en la función renal, función renal reducida o IRA.

60 En otros modos de realización, los procedimientos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son procedimientos para diagnosticar una lesión renal en el sujeto; es decir, evaluar si un sujeto ha padecido o no una lesión en la función renal, función renal reducida o IRA. En estos modos de realización, el/los resultado(s) del

ensayo, por ejemplo la(s) concentración/concentraciones de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en factor de coagulación VII, CA19-9, el proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7, quimiocina con motivo C-X-C 6, y quimiocina con motivo C-C 13 se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal. Los siguientes son modos de realización de diagnóstico preferentes.

5 En modos de realización de diagnóstico preferentes, estos procedimientos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición de una lesión en la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión de este tipo. Por ejemplo, cada una de las concentraciones medidas se puede comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión en la función renal se asigna al sujeto cuando la concentración medida es superior al valor umbral (con
10 relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión en la función renal se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral). Para un marcador de tendencia negativa, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión en la función renal se asigna al sujeto cuando la concentración medida es inferior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión en la función renal se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral).

20 En otros modos de realización de diagnóstico preferentes, estos procedimientos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición de una función renal reducida, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión que provoca una función renal reducida. Por ejemplo, cada una de las concentraciones medidas se puede comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión que provoca una función renal reducida se asigna al sujeto cuando la concentración medida es superior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión que provoca una función renal reducida se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral). Para un marcador de tendencia negativa, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión que provoca una función renal reducida se asigna al sujeto cuando la concentración medida es inferior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión que provoca una función renal reducida se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral).

35 En otros modos de realización de diagnóstico preferentes, estos procedimientos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición de la IRA, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión que provoca IRA. Por ejemplo, cada una de las concentraciones medidas se puede comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, un incremento en la probabilidad de aparición de IRA se asigna al sujeto cuando la concentración medida es superior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de IRA se puede asignar al sujeto (con
40 relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral). Para un marcador de tendencia negativa, un incremento en la probabilidad de aparición de IRA se asigna al sujeto cuando la concentración medida es inferior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de IRA se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral).

Todavía en otros modos de realización de diagnóstico preferentes, estos procedimientos comprenden diagnosticar a un sujeto que necesita tratamiento renal sustitutivo, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Por ejemplo, cada una de las concentraciones medidas se puede
50 comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión que crea una necesidad de tratamiento renal sustitutivo se asigna al sujeto cuando la concentración medida es superior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de tratamiento renal sustitutivo se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral). Para un marcador de tendencia negativa, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión que crea una necesidad de tratamiento renal sustitutivo se asigna al sujeto cuando la concentración medida es inferior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un
60 incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de tratamiento renal sustitutivo se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral).

Todavía en otros modos de realización de diagnóstico preferentes, estos procedimientos comprenden diagnosticar a un sujeto que tiene la necesidad de trasplante renal, y el/los resultado(s) del ensayo se correlaciona(n) con una necesidad de trasplante renal. Por ejemplo, cada una de las concentraciones medidas se puede comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal se asigna al sujeto cuando la concentración medida es superior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral). Para un marcador de tendencia negativa, un incremento en la probabilidad de aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal se asigna al sujeto cuando la concentración medida es inferior al valor umbral (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es superior al valor umbral); de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un incremento en la probabilidad de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal se puede asignar al sujeto (con relación a la probabilidad asignada cuando la concentración medida es inferior al valor umbral).

Todavía en otros modos de realización, los procedimientos para evaluar el estado renal descrito en el presente documento son procedimientos para realizar el seguimiento de una lesión renal en el sujeto; es decir, evaluar si la función renal mejora o empeora en un sujeto que ha padecido una lesión en la función renal, función renal reducida o IRA. En estos modos de realización, el/los resultado(s) del ensayo, por ejemplo la(s) concentración/concentraciones de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en factor de coagulación VII, CA19-9, el proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7, quimiocina con motivo C-X-C 6, y quimiocina con motivo C-C 13 se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal. Los siguientes son modos de realización de seguimiento preferentes.

En modos de realización de seguimiento preferentes, estos procedimientos comprenden realizar el seguimiento del estado renal en un sujeto que padece una lesión en la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto; de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto; de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto.

En otros modos de realización de seguimiento preferentes, estos procedimientos comprenden realizar el seguimiento del estado renal en un sujeto que padece una función renal reducida, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto; de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto; de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto.

Aún en otros modos de realización de seguimiento preferentes, estos procedimientos comprenden realizar el seguimiento del estado renal en un sujeto que padece insuficiencia renal aguda, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto; de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto; de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto.

En otros modos de realización de seguimiento preferentes adicionales, estos procedimientos comprenden realizar el seguimiento del estado renal en un paciente en riesgo de lesión en la función renal debido a la preexistencia de uno o más factores de riesgo conocidos para IRA prerrenal, renal intrínseca o posrrenal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto; de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, un empeoramiento en la función renal se puede asignar al sujeto;

de forma alternativa, cuando la concentración medida es superior al valor umbral, una mejora de la función renal se puede asignar al sujeto.

Todavía en otros modos de realización, los procedimientos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son procedimientos para clasificar una lesión renal en el sujeto; es decir, determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o posrenal; y/o subdividir además estas clases en subclases tales como lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda o enfermedad infiltrante; y/o asignar una probabilidad de que un sujeto evolucione a un período de RIFLE particular. En estos modos de realización, el/los resultado(s) del ensayo, por ejemplo la(s) concentración/concentraciones de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en factor de coagulación VII, CA19-9, el proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7, quimiocina con motivo C-X-C 6, y quimiocina con motivo C-C 13 se correlaciona(n) con una con una clase y/o subclase particular. Los siguientes son modos de realización de clasificación preferentes.

En modos de realización de clasificación preferentes, estos procedimientos comprenden determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o posrenal; y/o subdividir además estas clases en subclases tales como lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda o enfermedad infiltrante; y/o asignar una probabilidad de que un sujeto progrese a un período de RIFLE particular, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la clasificación de lesión para el sujeto. Por ejemplo, la concentración medida se puede comparar con un valor umbral, y cuando la concentración medida es superior al valor umbral, se asigna una clasificación particular; de forma alternativa, cuando la concentración medida es inferior al valor umbral, una clasificación diferente se puede asignar al sujeto.

Se pueden usar una variedad de procedimientos por el experto en la técnica para llegar a un valor umbral deseado para su uso en estos procedimientos. Por ejemplo, el valor umbral se puede determinar a partir de una población de sujetos normales seleccionando una concentración que representa el percentil 75, 85, 90, 95 o 99 de un marcador de lesión renal medido en dichos sujetos normales. De forma alternativa, el valor umbral se puede determinar a partir de una población "enferma" sujetos, por ejemplo, los que padecen una lesión o que tienen una predisposición por una lesión (por ejemplo, evolución a IRA o algún otro resultado clínico tal como muerte, diálisis, trasplante renal, etc.), seleccionando una concentración que representa el percentil 75, 85, 90, 95 o 99 de un marcador de lesión renal medido en dichos sujetos. En otra alternativa, el valor umbral se puede determinar a partir de una medida previa de un marcador de lesión renal en el mismo sujeto; es decir, un cambio temporal en el nivel de un marcador de lesión renal en el sujeto se puede usar para asignar el riesgo al sujeto.

El análisis anterior no pretende dar a entender, sin embargo, que los marcadores de lesión renal se deben comparar con los valores umbrales correspondientes. Los procedimientos para combinar los resultados de ensayo pueden comprender el uso de regresión logística multivariante, modelado semilogarítmico, análisis de redes neuronales, análisis de n-de-m, análisis de árbol de decisión, cálculo de proporciones de marcadores, etc. Esta lista no pretende ser limitante. En estos procedimientos, un resultado compuesto que se determina combinando los marcadores individuales se puede tratar como si fuera él mismo un marcador; es decir, un valor umbral se puede determinar por el resultado compuesto como se describe en el presente documento para marcadores individuales, y el resultado compuesto para un paciente individual se puede comparar con este valor umbral.

La capacidad de una prueba particular para distinguir dos poblaciones se puede establecer usando el análisis ROC. Por ejemplo, las curvas ROC establecidas a partir de una "primera" subpoblación que está predispuesta a una o más cambios futuros en el estado renal, y una "segunda" subpoblación que no está tan predispuesta, se pueden usar para calcular una curva ROC, y el área bajo la curva proporciona una medida de la calidad de la prueba. Preferentemente, las pruebas descritas en el presente documento proporcionan un área de curva ROC mayor que 0,5, preferentemente al menos de 0,6, más preferentemente de 0,7, aún más preferentemente al menos de 0,8, incluso más preferentemente al menos de 0,9, y lo más preferentemente al menos de 0,95.

En ciertos aspectos, la concentración medida de uno o más marcadores de lesión renal, o una combinación de dichos marcadores, se puede tratar como variables continuas. Por ejemplo, cualquier concentración particular se puede convertir en una probabilidad correspondiente de una reducción futura en la función renal para el sujeto, la aparición de una lesión, una clasificación, etc. Aún en otra alternativa, un valor umbral que puede proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad en la separación de una población de sujetos en "cajas", tales 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 una "segunda subpoblación" que no está tan predispuesta. Un valor umbral se selecciona para separar esta primera y segunda población por una o más de las siguientes medidas de exactitud de prueba:

un cociente de probabilidades mayor que 1, preferentemente al menos aproximadamente de 2 o más, o aproximadamente de 0,5 o menos, más preferentemente al menos aproximadamente de 3 o más o aproximadamente de 0,33 o menos, aún más preferentemente al menos aproximadamente de 4 o más o aproximadamente de 0,25 o menos, incluso más preferentemente al menos aproximadamente de 5 o más, o aproximadamente de 0,2 o menos, y lo más preferentemente al menos aproximadamente de 10 o más o aproximadamente de 0,1 o menos;

- una especificidad de más de 0,5, preferentemente al menos aproximadamente de 0,6, más preferentemente al menos aproximadamente de 0,7, aún más preferentemente al menos aproximadamente de 0,8, incluso más preferentemente al menos aproximadamente de 0,9 y lo más preferentemente al menos aproximadamente de 0,95, con una sensibilidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que aproximadamente de 0,3, más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,4, todavía más preferentemente al menos aproximadamente de 0,5, incluso más preferentemente aproximadamente de 0,6, aún más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,7, todavía más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,8, más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,9, y lo más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,95;
- una sensibilidad de más de 0,5, preferentemente al menos aproximadamente de 0,6, más preferentemente al menos aproximadamente de 0,7, aún más preferentemente al menos aproximadamente de 0,8, incluso más preferentemente al menos aproximadamente de 0,9 y lo más preferentemente al menos aproximadamente de 0,95, con una especificidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que aproximadamente de 0,3, más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,4, todavía más preferentemente al menos aproximadamente de 0,5, incluso más preferentemente aproximadamente de 0,6, aún más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,7, todavía más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,8, más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,9, y lo más preferentemente mayor que aproximadamente de 0,95;
- sensibilidad de al menos aproximadamente un 75 %, en combinación con especificidad de al menos aproximadamente un 75 %;
- un cociente de probabilidad positivo (calculado como sensibilidad/(1-especificidad)) de más de 1, al menos aproximadamente de 2, más preferentemente al menos aproximadamente de 3, aún más preferentemente al menos aproximadamente de 5, y lo más preferentemente al menos aproximadamente de 10; o
- un cociente de probabilidad negativo (calculado como (1-sensibilidad)/especificidad) de menos de 1, menos de o igual a aproximadamente 0,5, más preferentemente menos de o igual a aproximadamente 0,3, y lo más preferentemente menos de o igual a aproximadamente 0,1.
- El término "aproximadamente" en el contexto de cualquiera de las medidas anteriores se refiere a +/- 5 % de una medida dada.
- También se pueden usar múltiples valores umbrales para evaluar el estado renal en un sujeto. 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 único grupo. Este grupo se subdivide a continuación en tres o más partes iguales (conocidas como terciles, cuartiles, quintiles, etc., dependiendo del número de subdivisiones). Un cociente de probabilidades se asigna a los sujetos en base a la subdivisión en la que estén. Si se considera un tercil, se puede usar el tercil más bajo o más alto como referencia para la comparación de las otras subdivisiones. A esta subdivisión de referencia se le asigna un cociente de probabilidades de 1. Al segundo tercil se le asigna un cociente de probabilidades que es relativo a ese primer tercil. Es decir, alguien en el segundo tercil podría tener 3 veces más probabilidades de padecer uno o más cambios futuros en el estado renal en comparación con alguien en el primer tercil. Al tercer tercil también se le asigna un cociente de probabilidades que es relativo a ese primer tercil.
- En determinados modos de realización, el procedimiento de ensayo es un inmunoensayo. Los anticuerpos para su uso en dichos ensayos se unirán específicamente a un marcador de lesión renal de longitud completa de interés, y también se pueden unir a uno o más polipéptidos que están "relacionados" con los mismos, como se define ese término a continuación en el presente documento. Numerosos formatos de inmunoensayo son conocidos por los expertos en la técnica. Las muestras de líquidos corporales preferentes se seleccionan del grupo que consiste en orina, sangre, suero, saliva, lágrimas y plasma.
- Las etapas del procedimiento anterior no se deben interpretar en el sentido de que el/los resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal se usa(n) en aislamiento en los procedimientos descritos en el presente documento. Más bien, las variables adicionales u otros indicios clínicos se pueden incluir en los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, un procedimiento de estratificación de riesgo, diagnóstico, clasificación, seguimiento, etc. puede combinar el/los resultado(s) de 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, enfermedad preexistente tal 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 radiopaco o estreptozotocina), variables clínicas (por ejemplo, presión arterial, temperatura, tasa de respiración), puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, puntuación de riesgo TIMI para AI/IMSEST, 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 mínima de sodio, una concentración de sodio en orina, una proporción de creatinina en orina con respecto a creatinina en suero o plasma, una gravedad específica de orina, una osmolaridad de orina, una proporción de nitrógeno ureico en orina con respecto a nitrógeno ureico en plasma, una proporción de BUN (nitrógeno ureico) en plasma con respecto a creatinina, un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina/(creatinina en orina / creatinina en plasma), una concentración de gelatinasa neutrófila (NGAL) en suero o plasma, una concentración de NGAL en orina, una concentración de cistatina C en suero o plasma, una concentración de troponina cardíaca en suero o plasma, una concentración de BNP en suero o plasma, una concentración de NTproBNP en suero o plasma, y una concentración de proBNP en suero o plasma. Otras medidas de la función renal que se pueden combinar con uno o más resultados de ensayo de marcadores de lesión renal se describen a continuación en el presente documento y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, New York, páginas 1741-1830, y Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed, McGraw Hill, New York, páginas 785-815.

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

En varios aspectos relacionados divulgados, también se refieren a dispositivos y kits para realizar los procedimientos descritos en el presente 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 umbrales descritas.

En determinados modos de realización, los reactivos para realizar dichos ensayos se proporcionan en un dispositivo de ensayo, y dichos dispositivos de ensayo se pueden incluir en un kit de este tipo. Los reactivos preferentes pueden comprender uno o más anticuerpos en fase sólida, comprendiendo el anticuerpo en fase sólida el anticuerpo que detecta el/los objetivo(s) biomarcador(es) previsto(s) unido a un soporte sólido. En el caso de inmunoensayos de tipo sándwich, dichos reactivos también pueden incluir uno o más anticuerpos marcados de forma detectable, comprendiendo el anticuerpo marcado de forma detectable el anticuerpo que detecta el/los objetivo(s) biomarcador(es) previsto(s) unido a una marca detectable. Los elementos opcionales adicionales que se pueden proporcionar como parte de un dispositivo de ensayo se describen a continuación en el presente documento.

Las marcas detectables pueden incluir moléculas que son por sí mismas detectables (por ejemplo, restos fluorescentes, marcas electroquímicas, marcas de LEQ (luminiscencia electroquímica), quelatos metálicos, partículas metálicas coloidales, etc.), así como moléculas que se pueden detectar indirectamente por producción de un producto de reacción detectable (por ejemplo, enzimas tales como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, etc.) o a través del uso de una molécula de unión específica que se puede detectar por sí misma (por ejemplo, un anticuerpo marcado que se une al segundo anticuerpo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4-dinitrobenzoceno, fenilarsenato, ADNmc, ADNbc, etc.).

La generación de una señal desde el elemento de desarrollo de señal se puede realizar usando diversos procedimientos ópticos, acústicos y electroquímicos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de modos de detección incluyen fluorescencia, detección radioquímica, reflectancia, absorbancia, amperometría, conductancia, impedancia, interferometría, elipsometría, etc. En algunos de estos procedimientos, 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 por un transductor que está espacialmente separado del anticuerpo en fase sólida (por ejemplo, un fluorómetro que utiliza una emplea una fuente de luz de excitación y un detector óptico). Esta lista no pretende ser limitante. También se pueden emplear biosensores basados en anticuerpos para determinar la presencia o cantidad de analitos que eliminan opcionalmente la necesidad de usar una molécula marcada.

50 Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a procedimientos y composiciones para el diagnóstico, diagnóstico diferencial, estratificación del riesgo, seguimiento, clasificación y determinación de regímenes de tratamiento en sujetos que padecen o están en riesgo de padecer una lesión en la función renal, función renal reducida e/o insuficiencia renal aguda a través de la medida de uno o más marcadores de lesión renal. En diversos modos de realización, una concentración medida de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en factor de coagulación VII, CA19-9, proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7, quimiocina con motivo C-X-C 6, y quimiocina con motivo C-C 13 o uno o más marcadores relacionados con los mismos, se correlacionan con el estado renal del sujeto.

Para los propósitos de este documento, se aplican las siguientes definiciones:

- 5 Como se usa en el presente documento, una "lesión en la función renal" es una reducción medible aguda (en el plazo de 14 días, preferentemente en el plazo de 7 días, más preferentemente en el plazo de 72 horas, y todavía más preferentemente en el plazo de 48 horas) en una medida de la función renal. Una lesión de este tipo se puede identificar, por ejemplo, por una disminución en la tasa de filtración glomerular o TFG estimada, una reducción en la diuresis, un incremento en la creatinina sérica, un incremento en cistatina C sérica, una necesidad de tratamiento renal sustitutivo, etc. "Mejora en la función renal" es un incremento medible agudo (en el plazo de 14 días, preferentemente en el plazo de 7 días, más preferentemente en el plazo de 72 horas, y aún más preferentemente en el plazo de 48 horas) en una medida de la función renal. Los procedimientos preferentes para medir y/o estimar la TFG se describen a continuación en el presente documento.
- 10 Como se usa en el presente documento, " función renal reducida " es una reducción aguda (en el plazo de 14 días, preferentemente en el plazo de 7 días, más preferentemente en el plazo de 72 horas, y aún más preferentemente en el plazo de 48 horas) en la función renal identificada por un incremento absoluto en la creatinina sérica de más de o igual a 0,1 mg/dl ($\geq 8,8 \mu\text{mol/l}$), un incremento en el porcentaje en la creatinina sérica de más de o igual a un 20 % (1,2 veces del valor basal), o una reducción en la diuresis (oliguria documentada de menos de 0,5 ml/kg por hora).
- 15 Como se usa en el presente documento, "insuficiencia renal aguda" o "IRA" es una reducción aguda (en el plazo de 14 días, preferentemente en el plazo de 7 días, más preferentemente en el plazo de 72 horas, y aún más preferentemente en el plazo de 48 horas) en la función renal identificada por un incremento absoluto en la creatinina sérica de más de o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un incremento en el porcentaje en la creatinina sérica de más de o igual a un 50 % (1,5 veces del valor basal), o una reducción en la diuresis (oliguria documentada de menos de 0,5 ml/kg por hora durante al menos 6 horas). Este término es sinónimo de "lesión renal aguda" o "LRA".
- 20

Como se usa en el presente documento, el término "factor de coagulación VII" se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor del factor de coagulación VII (precursor humano: Swiss-Prot P08709 (SEQ ID NO: 1))

10	20	30	40	50	60
MVSQALRLLC	LLLGLQGCLA	AGGVAKASGG	ETRDMPWKPG	PHRVFVTQEE	AHGV LHRRRR
70	80	90	100	110	120
ANAFLEELRP	GSLERECKEE	QCSFEEAREI	FKDAERTKLF	WISYSDGDQC	ASSPCQNGGS
130	140	150	160	170	180
CKDQLQSYIC	FCLPAFEGRN	CETHKDDQLI	CVNENGGCEQ	YCS DHTGTKR	SCRCHEGYSL
190	200	210	220	230	240
LADGV SCTPT	VEYPCGKIPI	LEKRNASKPQ	GRIVGGKVCP	KGECPWQVLL	LVNGAQLCGG
250	260	270	280	290	300
TLINTIWWVS	AAHCFDKIKN	WRNLI AVLGE	HDLSEHDGDE	QSRRVAQVII	PSTYVPGTTN
310	320	330	340	350	360
HDIALLRLHQ	PVVLTDHVVP	LCLPERTFSE	RTLAFVRFSL	VSGWGQLLDR	GATALELMVL
370	380	390	400	410	420
NVPRLMTQDC	LQQRKVGDS	PNITEYMFCA	GYSDGSKDSC	KGDSGGPHAT	HYRGTWYLTG
430	440	450	460		
IVSWGQGCAT	VGHFGVYTRV	SQYIEWLQKL	MRSEPRPGVL	LRAPFP	

Se han identificado los siguientes dominios en el factor de coagulación VII:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-20	20	Péptido señal
21-60	40	Propéptido
61-212	152	Factor de coagulación VII, cadena ligera
213-466	254	Factor de coagulación VII, cadena pesada
22-43	22	Ausente en la isoforma B del factor de coagulación VII

- 25 Como se usa en el presente documento, el término "CA19-9" (también llamado antígeno de carbohidrato 19-9 o antígeno de Lewis sialilado (a)) es un antígeno monosialogangliósido hallado en pacientes con adenocarcinoma gastrointestinal. Según se informa está elevado en de un 21 a un 42 por ciento de los casos de cáncer gástrico, de un 20 a un 40 por ciento de cáncer de colon, y de un 71 a un 93 por ciento de cáncer pancreático. El principal uso clínico de CA 19-9 es ver si un tumor pancreático lo está segregando; si ese es el caso, entonces los niveles deberían descender cuando se trata el tumor, y se pueden volver a elevar si la enfermedad vuelve a aparecer. En un 5 % de los pacientes que carecen del antígeno de Lewis, CA19-9 no se eleva en el cáncer pancreático incluso con tumores grandes ya que tienen una carencia de una enzima fucosiltransferasa que se necesita para producir CA19-9 así como el antígeno de Lewis.
- 30

Como se usa en el presente documento, el término "proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7" se

ES 2 585 184 T3

refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 (precursor humano: Swiss-Prot Q16270 (SEQ ID NO: 2))

10	20	30	40	50	60
MERPSLRALL	LGAAGLLLLL	LPLSSSSSSD	TCGPCEPASC	PPLPPLGCLL	GETRDACGCC
70	80	90	100	110	120
PMCARGESEP	CGGGGAGRGY	CAPGMECVKS	RKRRKKGAGA	AAGGPGVSGV	CVCKSRYPVC
130	140	150	160	170	180
GSDGTTYPSG	CQLRAASQRA	ESRGEKAITQ	VSKGTCEQGP	SIVTPPKDIW	NVTGAQVYLS
190	200	210	220	230	240
CEVIGIPTPV	LIWNKVKRGH	YGVQRTELLP	GDRDNLAIQT	RGGPEKHEVT	GWVLVSPLSK
250	260	270	280		
EDAGEYECHA	SNSQQQASAS	AKITVVDALH	EIPVKKGEGA	EL	

Los siguientes dominios se han identificado en la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-26	26	Péptido señal
27-282	256	proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

5 Como se usa en el presente documento, el término "quimiocina con motivo C-X-C 6" se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de quimiocina con motivo C-X-C 6 (precursor humano: Swiss-Prot P80162 (SEQ ID NO: 3))

10	20	30	40	50	60
MSLPSSRAAR	VPGPSGSLCA	LLALLLLLTP	PGPLASAGPV	SAVLTELRTCT	CLRVTLRVNP
70	80	90	100	110	
KTIGKLQVFP	AGPQCSKVEV	VASLKNGKQV	CLDPEAPFLK	KVIQKILDSG	NKKN

Se han identificado los siguientes dominios en quimiocina con motivo C-X-C 6:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-37	37	Péptido señal
38-114	77	quimiocina con motivo C-X-C 6
40-114	75	quimiocina con motivo C-X-C 6 (variante N-procesada 1)
43-114	72	quimiocina con motivo C-X-C 6 (variante N-procesada 2)
46-114	69	quimiocina con motivo C-X-C 6 (variante N-procesada 3)

10 Como se usa en el presente documento, el término "quimiocina con motivo C-C 13" se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de quimiocina con motivo C-C 13 (precursor humano: Swiss-Prot Q99616 (SEQ ID NO: 4))

10	20	30	40	50	60
MKVSALLLCL	LLMTAAFNPQ	GLAQPDALNV	PSTCCFTFSS	KKISLQRLKS	YVITTSRCPQ
70	80	90			
KAVIFRTKLG	KEICADPKEK	WVQNYMKHLG	RKAHTLKT		

Se han identificado los siguientes dominios en quimiocina con motivo C-C 13:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-16	16	Péptido señal
17-98	82	quimiocina con motivo C-C 13, cadena larga
22-98	82	quimiocina con motivo C-C 13, cadena media
24-98	82	quimiocina con motivo C-C 13, cadena corta

15 Como se usa en el presente documento, el término "relacionar una señal con la presencia o cantidad" de un analito refleja el siguiente conocimiento. Típicamente, las señales de ensayo están relacionadas con la presencia o cantidad de un analito a través del uso de una curva estándar calculada usando concentraciones conocidas del analito de interés. Como se usa el término en el presente documento, un ensayo se "configura para detectar" un analito si un ensayo puede generar una señal detectable indicativa de la presencia o cantidad de una concentración

fisiológicamente relevante del analito. Debido a que un epítipo de anticuerpo es del orden de 8 aminoácidos, un inmunoensayo configurado para detectar un marcador de interés también detectará los polipéptidos relacionados con la secuencia del marcador, siempre que dichos polipéptidos contengan el/los epítipo(s) necesarios para unirse al anticuerpo o anticuerpos usados en el ensayo. El término "marcador relacionado" como se usa en el presente documento con respecto a un 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 de su precursor biosintético que se puede detectar como un sustituto para el propio marcador o como biomarcadores independientes. El término también se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor del biomarcador complejado con especies adicionales, tales como proteínas de unión, receptores, heparina, lípidos, azúcares, etc.

En este sentido, el experto en el sujeto entenderá que las señales obtenidas de un inmunoensayo son un resultado directo de complejos formados entre uno o más anticuerpos y la biomolécula objetivo (es decir, el analito) y polipéptidos que contienen el/los epítipo(s) necesario(s) a los que se unen los anticuerpos. Mientras que dichos ensayos pueden detectar el biomarcador de longitud completa y el resultado de ensayo se puede expresar como una concentración de un biomarcador de interés, la señal del ensayo es en realidad un resultado de todos los dichos polipéptidos "inmunorreactivos" presentes en la muestra. La expresión de los biomarcadores también se puede determinar por medios distintos de los inmunoensayos, incluyendo medidas de proteínas (tales como inmunotransferencia por puntos, transferencias Western, procedimientos cromatográficos, espectrometría de masas, etc.) y medidas de ácido nucleico (determinación cuantitativa de ARNm). Esta lista no pretende ser limitante.

El término marcador "de tendencia positiva", como se usa el término en el presente documento, se refiere a un marcador que se determina que está elevado en sujetos que padecen una enfermedad o afección, con relación a sujetos que no padecen dicha enfermedad o afección. El término marcador "de tendencia negativa", como se usa el término en el presente documento, se refiere a un marcador que se determina que está reducido en sujetos que padecen una enfermedad o afección, con relación a sujetos que no padecen dicha enfermedad o afección.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento se refiere a un organismo humano o no humano. Por tanto, los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento son aplicables tanto a enfermedades humanas como veterinarias. Además, aunque un sujeto es preferentemente un organismo vivo, la invención descrita en el presente documento se puede usar también en análisis de autopsia. Los sujetos preferentes son seres humanos, y lo más preferente "pacientes", que, 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 enfermedad definida que están siendo investigados en busca de signos de patología.

Preferentemente, se mide un analito en una muestra. Una muestra de este tipo se puede obtener a partir de un sujeto, o se puede obtener a partir de materiales biológicos destinados a proporcionarse al sujeto. Por ejemplo, se puede obtener una muestra a partir de un riñón que se está evaluado para una posible trasplante en un sujeto, y una medida de analito usada para evaluar el riñón para detectar una daño preexistente. Las muestras preferentes son muestras de líquido corporal.

El término "muestra de líquido corporal", como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra de líquido corporal obtenida con el propósito de diagnóstico, pronóstico, clasificación o evaluación de un sujeto de interés, tal como un paciente donante de trasplante. En determinados modos de realización, se puede obtener una muestra de este tipo con el propósito de determinar el resultado de una afección en curso o el efecto de un régimen de tratamiento de una afección. Las muestras de líquidos corporales preferentes incluyen sangre, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, saliva, esputo y derrames pleurales. Además, un experto en la técnica se daría cuenta de que ciertas muestras de líquidos corporales se analizarán más fácilmente siguiendo 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 procedimientos por los que el experto en la técnica puede estimar y/o determinar la probabilidad ("una probabilidad") de si un paciente padece o no una enfermedad o afección dada. Como se usa en el presente documento, "diagnóstico" incluye usar los resultados de un ensayo, lo más preferentemente un inmunoensayo, para un marcador de lesión renal divulgado en el presente documento, opcionalmente junto con otras características clínicas, para llegar a un diagnóstico (es decir, la aparición o no aparición) de una lesión renal aguda o IRA para el sujeto a partir del que se obtuvo y se sometió a ensayo una muestra. Que un diagnóstico de este tipo se "determina" no quiere decir que implique que el diagnóstico sea exacto al 100 %. Muchos biomarcadores son indicativos de múltiples afecciones. El médico experto no usa los resultados de biomarcadores en un vacío de información, sino más bien se usan los resultados de prueba junto con otros indicios clínicos para llegar a un diagnóstico. Por tanto, un nivel de biomarcador medido en un lado de un valor umbral de diagnóstico predeterminado indica una mayor probabilidad de aparición de enfermedad en el sujeto con relación a un nivel medido en el otro lado del valor umbral de diagnóstico predeterminado.

De forma similar, un riesgo de pronóstico señala una probabilidad ("una probabilidad") que producirá un curso o resultado dado. Un nivel o un 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 conoce como "indicativo de un incremento en la probabilidad" de un resultado adverso en un paciente.

Ensayos de marcadores

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. A continuación, se genera una señal indicativa de la presencia o cantidad de complejos formados por la unión de los polipéptidos en la muestra al anticuerpo. A continuación, se relaciona la señal con la presencia o cantidad del biomarcador en la muestra. Numerosos procedimientos y dispositivos son bien conocidos por el experto en la técnica para la detección y análisis de biomarcadores. Véanse, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. 6.143.576; 6.113.855; 6.019.944; 5.985.579; 5.947.124; 5.939.272; 5.922.615; 5.885.527; 5.851.776; 5.824.799; 5.679.526; 5.525.524; y 5.480.792, y *The Immunoassay Handbook*, David Wild, ed. Stockton Press, New York, 1994.

Los dispositivos y procedimientos de ensayo conocidos en la técnica pueden utilizar moléculas marcadas en varios formatos de ensayo de tipo sándwich, competitivo o no competitivo, para generar una señal que se relacione con la presencia o cantidad del biomarcador de interés. Los formatos de ensayo adecuados también incluyen procedimientos cromatográficos, espectrográficos de masas y de "transferencia" de proteínas. Adicionalmente, se pueden emplear ciertos procedimientos y dispositivos, tales como biosensores e inmunoensayos ópticos, para determinar la presencia o cantidad de analitos sin la necesidad de usar una molécula marcada. Véanse, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. 5.631.171; y 5.955.377, incluyendo todas las tablas, figuras y reivindicaciones. Un experto en la técnica también reconoce que los instrumentos que incluyen, pero no se limitan a, los sistemas Beckman ACCESS®, Abbott AxSYM®, Roche ELECSYS®, Dade Behring STRATUS® están entre los analizadores de inmunoensayo que pueden realizar inmunoensayos. Pero se puede utilizar cualquier inmunoensayo adecuado, por ejemplo, inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIA), ensayos de unión competitiva, y similares.

Se pueden inmovilizar anticuerpos u otros polipéptidos sobre una variedad de soportes sólidos para su uso en ensayos. Las fases sólidas que se pueden usar para inmovilizar miembros de unión específica incluyen las desarrolladas y/o usadas como fases sólidas en los ensayos de unión en fase sólida. Los ejemplos de fases sólidas adecuadas incluyen filtros de membrana, papeles a base de celulosa, perlas (incluyendo partículas poliméricas, de látex y paramagnéticas), vidrio, obleas de silicio, micropartículas, nanopartículas, TentaGels, AgroGels, geles PEGA, geles SPOCC, y placas de múltiples pocillos. Se podría preparar una tira de ensayo recubriendo el anticuerpo o una pluralidad de anticuerpos en una matriz sobre un soporte sólido. A continuación, se podría sumergir esta tira en la muestra de prueba y después procesarse rápidamente a través de lavados y etapas de detección para generar una señal medible, tal como una mancha coloreada. Los anticuerpos u otros polipéptidos se pueden unir a zonas específicas de dispositivos de ensayo, por conjugación directamente a una superficie del dispositivo de ensayo o bien por unión indirecta. En un ejemplo de este último caso, se pueden inmovilizar anticuerpos u otros polipéptidos sobre partículas u otros soportes sólidos, e inmovilizarse ese soporte sólido a la superficie del dispositivo.

Los ensayos biológicos requieren procedimientos para la detección, y uno de los procedimientos más comunes para la cuantificación de resultados es conjugar una marca detectable con una proteína o ácido nucleico que tiene afinidad por uno de los componentes en el sistema biológico que se está estudiando. Las marcas detectables pueden incluir moléculas que son por sí mismas detectables (por ejemplo, restos fluorescentes, marcas electroquímicas, quelatos metálicos, etc.), así como moléculas que se pueden detectar indirectamente por producción de un producto de reacción detectable (por ejemplo, enzimas tales como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, etc.) o por una molécula de unión específica que se puede detectar por sí misma (por ejemplo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4-dinitrobenceno, fenilarsenato, ADNmc, ADNbc, etc.).

La preparación de fases sólidas y conjugados de marcas detectables a menudo comprenden el uso de agentes de reticulación químicos. Los reactivos de reticulación contienen al menos dos grupos reactivos, y se dividen en general en agentes de reticulación homofuncionales (que contienen grupos reactivos idénticos) y agentes de reticulación heterofuncionales (que contienen grupos reactivos no idénticos). Los agentes de reticulación homobifuncionales que se acoplan a través de aminas, sulfhidrilos o reaccionan no específicamente están disponibles de muchas fuentes comerciales. Las maleimidias, haluros de alquilo y arilo, alfa-haloacilos y disulfuros de piridilo son grupos reactivos tiol. 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 de proteína-proteína. Una variedad de agentes de reticulación heterobifuncionales, combinando cada uno diferentes atributos para una conjugación exitosa, están disponibles comercialmente.

En ciertos aspectos, se divulgan kits para el análisis de los marcadores de lesión renal descritos. El kit comprende reactivos para el análisis de al menos una muestra de prueba que comprenden al menos un anticuerpo que se une a 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 preferentes 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 una marca detectable, en el que cada uno de los primer y segundo anticuerpos se unen a un marcador de lesión renal. Lo más preferentemente, cada uno de los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. Las instrucciones para el uso del kit y la realización de las correlaciones pueden ser

en forma de etiquetado, que se refiere a cualquier material escrito o grabado que se une a, o acompaña de otro modo a un kit en cualquier momento durante su fabricación, transporte, venta o uso. Por ejemplo, el término etiquetado engloba manuales y folletos publicitarios, materiales de envasado, instrucciones, cintas de audio o vídeo, discos de ordenador, así como escritura impresa directamente en los kits.

5 Anticuerpos

El término "anticuerpo" como se usa en el presente documento, se refiere a un péptido o polipéptido derivado de, modelado después de o sustancialmente codificado por un gen de inmunoglobulina o genes de inmunoglobulina, o fragmentos del mismo, que se puede unir específicamente a un antígeno o epítipo. Véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology*, 3ª edición, W.E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993); Wilson (1994; *J. Immunol. Methods* 175:267-273; Yarmush (1992) *J. Biochem. Biophys. Methods* 25:85-97. El término anticuerpo incluye porciones de unión a antígeno, es decir, "sitios de unión de antígeno", (por ejemplo, fragmentos, subsecuencias, regiones determinantes de la complementariedad (CDR)) que mantienen la capacidad para 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 único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de la complementariedad aislada (CDR). Los anticuerpos monocatenarios también se incluyen por referencia en el término "anticuerpo".

Preferentemente, los anticuerpos usados en los inmunoensayos descritos en el presente documento se unen específicamente a un marcador de lesión renal como se divulga en el presente documento. El término "se une específicamente" no se pretende indicar que un anticuerpo se une exclusivamente a su objetivo previsto ya que, como se señala anteriormente, un anticuerpo se une a cualquier polipéptido que presente el/los epítipo(s) a los que se une el anticuerpo. Más bien, un anticuerpo "se une específicamente" si su afinidad por su objetivo previsto es de aproximadamente 5 veces mayor cuando se compara con su afinidad por una molécula no objetivo que no presenta el/los epítipo(s) apropiado(s). Preferentemente, la afinidad del anticuerpo será de 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 objetivo que su afinidad por una molécula no objetivo. En modos de realización preferentes, los anticuerpos preferentes se unen con afinidades de al menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , y preferentemente de 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 $K_D = k_d/k_a$ (k_d es la constante de velocidad de disociación, K_a es la constante de velocidad de asociación y K_D es la constante de equilibrio). La afinidad se puede determinar en el equilibrio midiendo la fracción unida (r) de ligando marcado a varias concentraciones (c). Los datos se representan gráficamente usando la ecuación de Scatchard: $r/c = K(n-r)$: en la que r = moles de ligando unido/mol de receptor en el equilibrio; c = concentración de ligando libre en el equilibrio; K = constante de asociación de equilibrio; y n = número de sitios de unión de ligando por molécula de receptor. Por análisis gráfico, r/c se representa en el eje Y frente a r en el eje X, produciendo así una representación de Scatchard. La medida de afinidad de anticuerpo por análisis de Scatchard es bien 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, 1988.

El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que se puede unir específicamente a un anticuerpo. Habitualmente, 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 distinguen en que la unión a los primeros pero no a los segundos se pierde en presencia de disolventes desnaturizantes.

Numerosas publicaciones analizan el uso de la tecnología de presentación en fagos para producir y cribar colecciones de polipéptidos para la unión a un analito seleccionado. Véanse, por ejemplo, Cwirlis *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 los EE. UU. N.º 5.571.698. Un concepto básico de los procedimientos de presentación en fagos es el establecimiento de una asociación física entre el ADN que codifica un polipéptido que se va a cribar y el polipéptido. Esta asociación física se proporciona por 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 polipéptidos y su material genético permite el cribado de masa simultáneo de un gran número de fagos que llevan diferentes polipéptidos. Los fagos que presentan un polipéptido con afinidad por un objetivo se unen al objetivo y estos fagos se enriquecen por cribado de afinidad por el objetivo. La identidad de los polipéptidos presentados a partir de estos fagos se puede determinar a partir de sus respectivos genomas. Usando estos procedimientos, un polipéptido identificado por tener una afinidad de unión por un objetivo deseado se puede sintetizar después a granel por medios convencionales. Véase, por ejemplo, la patente de los EE. UU. N.º 6.057.098.

Los anticuerpos que se generan por estos procedimientos se pueden seleccionar después cribando en primer lugar

por afinidad y especificidad con el polipéptido purificado de interés y, en caso necesario, comparando los resultados con la afinidad y especificidad de los anticuerpos con polipéptidos que se desea excluir de la unión. El procedimiento de cribado puede implicar la inmovilización de los polipéptidos purificados en pocillos separados de placas de microvaloración. A continuación, se dispone a solución que contiene un anticuerpo o grupos de anticuerpos potenciales en los respectivos pocillos de microvaloración y se incuba durante de aproximadamente 30 min a 2 h. A continuación, se lavan los pocillos de microvaloración y se añade un anticuerpo secundario marcado (por ejemplo, un anticuerpo antimurino conjugado con fosfatasa alcalina si los anticuerpos aumentados son anticuerpos murinos) a los pocillos y se incuba durante aproximadamente 30 min y a continuación se lava. Se añade sustrato a los pocillos y aparecerá una reacción de coloración en la que están presentes el anticuerpo con el/los polipéptido(s) inmovilizado(s).

Los anticuerpos identificados de este modo se pueden analizar a continuación adicionalmente para determinar su afinidad y especificidad en el diseño de ensayo seleccionado. En el desarrollo de los inmunoensayos para determinar una proteína objetivo, la proteína objetivo purificada actúa como un estándar con la que juzgar la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo usando los anticuerpos que se han seleccionado. Debido a que la afinidad de unión de diversos anticuerpos puede diferir; ciertos 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 absolutas de un anticuerpo.

Aunque la presente solicitud describe ensayos de unión basados en anticuerpos en detalle, las alternativas a los anticuerpos como especie de unión en ensayos son bien conocidas en la técnica. Estas incluyen receptores para un objetivo particular, aptámeros, etc. Los aptámeros son moléculas de péptidos o ácidos oligonucleicos que se unen a una molécula objetivo específica. Los aptámeros se crean normalmente seleccionándolos de un gran grupo de secuencias aleatorias, pero también existen aptámeros naturales. Los aptámeros de afinidad alta que contienen nucleótidos modificados que confieren una mejora en las características mejoradas en el ligando, tales como una mejora en la estabilidad *in vivo* o una mejora en las características de liberación. Los ejemplos de dichas modificaciones incluyen sustituciones químicas en las posiciones de ribosa y/o fosfato y/o base, y pueden incluir funcionalidades laterales aminoacídicas.

Correlaciones de ensayo

El término "correlación" como se usa en el presente documento en referencia al uso de biomarcadores se refiere a comparar la presencia o la cantidad del/de los biomarcador(es) en un paciente con su presencia o cantidad en personas que se sabe que padecen, o que se sabe que están en riesgo de, una afección dada; o en personas que se sabe que no padecen una afección dada. A menudo, esto toma la forma de una comparación de un resultado de ensayo en forma de una concentración de biomarcador con un valor umbral predeterminado seleccionado para que sea indicativo de la aparición o no aparición de una enfermedad o la probabilidad de algún resultado futuro.

La selección de un valor umbral de diagnóstico implica, entre otras cosas, la consideración de la probabilidad de enfermedad, distribución de diagnósticos verdaderos y falsos en diferentes valores umbrales de prueba, y estimaciones de las consecuencias del tratamiento (o un fracaso al tratar) basado en el diagnóstico. Por ejemplo, cuando se considera la administración de un tratamiento específico que es altamente eficaz y tiene un nivel de riesgo bajo, son necesarias pocas pruebas ya que los médicos pueden aceptar una incertidumbre de diagnóstico considerable. Por otra parte, en situaciones en las que las opciones de tratamiento son menos eficaces y más arriesgadas, los médicos a menudo necesitan un mayor grado de certeza de diagnóstico. Por tanto, el análisis de coste/beneficio está implicado en la selección de un valor umbral de diagnóstico.

Los valores umbrales adecuados se pueden determinar de una variedad de formas. Por ejemplo, un valor umbral de diagnóstico recomendado para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio usando troponina cardíaca es el percentil 97,5 de la concentración observada en una población normal. Otro procedimiento puede ser mirar muestras en serie del mismo paciente, en las que se usa un resultado "de referencia" previo para realizar el seguimiento de cambios temporales a un nivel de biomarcador.

También se pueden usar estudios de población para seleccionar un valor umbral de decisión. La curva de eficacia diagnóstica (*receiver operating characteristics*, "ROC") surgió del campo de la teoría de detección de señales desarrollada durante la II Guerra Mundial para el análisis de imágenes de radar, y a menudo se usa el análisis ROC para seleccionar un valor umbral que pueda distinguir mejor una subpoblación "enferma" de una subpoblación "no enferma". En este caso, se produce un falso positivo cuando la persona da positivo, pero en realidad no tiene la enfermedad. Por otra parte, se produce un falso negativo cuando la persona da negativo, lo que sugiere que están sanos, cuando en realidad tienen la enfermedad. Para dibujar una curva ROC, se determinan la tasa de positivos verdaderos (TPV) y la tasa de positivos falsos (TPF) a medida que se varía continuamente el valor umbral de decisión. Puesto que la TPV es equivalente a la sensibilidad y la TPF es igual a 1 - especificidad, el gráfico ROC a veces se llama representación de sensibilidad frente a (1 - especificidad). Una prueba perfecta tendrá un área bajo la curva ROC de 1,0; una prueba aleatoria tendrá un área de 0,5. Un valor umbral se selecciona para proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad.

En este contexto, "enfermo" se entiende que se refiere a una población que tiene una característica (la presencia de

una enfermedad o afección o la aparición de algún resultado) y "no enfermo" se entiende que se refiere a una población que carece de la característica. Aunque un único valor umbral de decisión es la aplicación más sencilla de un procedimiento de este tipo, se pueden usar múltiples valores umbrales de decisión. Por ejemplo, por debajo de un primer valor umbral, la ausencia de enfermedad se puede asignar con una confianza relativamente alta, y por encima de un segundo valor umbral la presencia de enfermedad también se puede asignar con una confianza relativamente alta. Entre los dos valores umbrales se puede considerar indeterminado. Esto se entiende que es únicamente de naturaleza ejemplar.

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

Se pueden obtener medidas de exactitud de prueba como se describe en Fischer *et al.*, *Intensive Care Med.* 29: 1043-1051, 2003, y se usan para determinar la eficacia de un biomarcador dado. Estas medidas incluyen sensibilidad y especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, cocientes de probabilidades de diagnóstico y áreas de la curva ROC. El área bajo la curva ("ABC") de una representación de ROC es igual a la probabilidad de que un clasificador clasifique un ejemplo positivo elegido aleatoriamente mayor que uno negativo elegido aleatoriamente. El área bajo la curva ROC se puede considerar como equivalente a la prueba de la U de Mann-Whitney, que somete a prueba la mediana de la diferencia entre puntuaciones obtenidas en los dos grupos considerando que los grupos son de datos continuos, o a la prueba de clasificaciones de Wilcoxon.

Como se analiza anteriormente, las pruebas adecuadas pueden presentar uno o más de los siguientes resultados en estas diversas medidas: una especificidad de más de 0,5, preferentemente al menos 0,6, más preferentemente al menos 0,7, todavía preferentemente al menos 0,8, incluso más preferentemente al menos 0,9 y lo más preferentemente al menos 0,95, con una sensibilidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que 0,3, más preferentemente mayor de 0,4, todavía más preferentemente al menos 0,5, incluso más preferentemente de 0,6, aún más preferentemente mayor que 0,7, todavía más preferentemente mayor que 0,8, más preferentemente mayor que 0,9, y lo más preferentemente mayor que 0,95; una sensibilidad de más de 0,5, preferentemente al menos 0,6, más preferentemente al menos 0,7, todavía más preferentemente al menos 0,8, incluso más preferentemente al menos 0,9 y lo más preferentemente al menos 0,95, con una especificidad correspondiente mayor que 0,2, preferentemente mayor que 0,3, más preferentemente mayor de 0,4, todavía más preferentemente al menos 0,5, incluso más preferentemente de 0,6, aún más preferentemente mayor que 0,7, todavía 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 un 75 %, combinada con una especificidad de al menos un 75 %; un área de curva ROC de más de 0,5, preferentemente al menos 0,6, más preferentemente 0,7, todavía más preferentemente al menos 0,8, incluso más preferentemente al menos 0,9, y lo más preferentemente al menos 0,95; un cocientes de probabilidades diferentes de 1, preferentemente al menos aproximadamente 2 o más, o aproximadamente 0,5 o menos, más preferentemente al menos aproximadamente 3 o más o aproximadamente 0,33 o menos, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 4 o más o aproximadamente 0,25 o menos, incluso más preferentemente al menos aproximadamente 5 o más, o aproximadamente 0,2 o menos, y lo más preferentemente al menos aproximadamente 10 o más o aproximadamente 0,1 o menos; una proporción de probabilidad positiva (calculada como sensibilidad/(1-especificidad)) de más de 1, al menos 2, más preferentemente al menos 3, todavía más preferentemente al menos 5, y lo más preferentemente al menos 10; y o una proporción de probabilidad negativa (calculada como (1-sensibilidad)/especificidad) de menos de 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.

Los indicios clínicos adicionales se pueden combinar con el/los resultado(s) de ensayos de marcadores de lesión renal. Estos incluyen otros biomarcadores relacionados con el estado renal. Los ejemplos incluyen los siguientes, que enumeran el nombre de biomarcador común, seguido del número de entrada de Swiss-Prot para ese biomarcador o su precursor: actina (P68133); proteína de unión a adenosina desaminasa (DPP-4, P27487); alfa-1-glucoproteína ácida 1 (P02763); alfa-1-microglobulina (P02760); albúmina (P02768); angiotensinogenasa (renina, P00797); anexina A2 (P07355); beta-glucuronidasa (P08236); B-2-microglobulina (P61679); beta-galactosidasa (P16278); BMP-7 (P18075); péptido natriurético cerebral (proBNP, BNP-32, NT-proBNP; P16860); proteína de unión a calcio beta (S100-beta, P04271); anhidrasa carbónica (Q16790); caseína cinasa 2 (P68400); ceruloplasmina (P00450); clusterina (P10909); complemento C3 (P01024); proteína rica en cisteína (CYR61, 000622); citocromo C (P99999); factor de crecimiento epidérmico (EGF, P01133); endotelina-1 (P05305); fetuina exosómicia A (P02765); proteína de unión a ácidos grasos, cardíaca (FABP3, P05413); proteína de unión a ácidos grasos, hepática (P07148); ferritina (cadena ligera, P02793, P02794 cadena pesada); fructosa-1,6-bifosfatasa (P09467); GRO-alfa (CXCL1, (P09341); hormona del crecimiento (P01241); factor de crecimiento de hepatocitos (P14210); factor de crecimiento similar a insulina I (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 celular L1 (P32004); lactato deshidrogenasa (P00338); leucina aminopeptidasa (P28838); subunidad meprina A-alfa (Q16819); subunidad meprina A-beta (Q16820); midkina (P21741); MIP2-alfa (CXCL2, P19875); MMP-2 (P08253); MMP-9 (P14780); netrina-1 (095.631); endopeptidasa neutral (P08473); osteopontina

(P10451); antígeno papilar renal 1 (RPA1); antígeno papilar renal 2 (RPA2); proteína de unión a retinol (P09455); ribonucleasa, proteína de unión a calcio S100 A6 (P06703); componente amiloide sérico P (P02743); isoforma del intercambiador sodio/hidrógeno (NHE3, P48764); espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (P21673); TGF-beta 1 (P01137); transferrina (P02787); factor trébol 3 (TFF3, Q07654); proteína tipo Toll 4 (000206); proteína total; antígeno de nefritis tubulointersticial (Q9UJW2); uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall, P07911).

Para fines de estratificación del riesgo, se pueden combinar adiponectina (Q15848); fosfatasa alcalina (P05186); aminopeptidasa N (P15144); calbindina D28k (P05937); cistatina C (P01034); subunidad 8 de FIFO ATPasa (P03928); gamma-glutamyltransferasa (P19440); GSTa (alfa-glutación-S-transferasa, P08263); GSTpi (glutación-S-transferasa P; clase GST-pi; P09211); IGFBP-1 (P08833); IGFBP-2 (P18065); IGFBP-6 (P24592); proteína de membrana integral 1 (Itml, P46977); interleucina-6 (P05231); interleucina-8 (P10145); interleucina-18 (Q14116); IP-10 (proteína inducida por interferón gamma 10 kDa, P02778); IRPR (IFRD1, 000458); isovaleryl-CoA deshidrogenasa (IVD, P26440); I-TAC/CXCL11 (014,625); queratina 19 (P08727); Kim-1 (receptor celular del virus de la hepatitis A 1, 043656); L-arginina: glicina amidinotransferasa (P50440); leptina (P41159); lipocalina 2 (NGAL, P80188); MCP-1 (P13500); MIG (monoquina inducida por interferón gamma Q07325); bMIP-1a (P10147); MIP-3a (P78556); MIP-1 beta (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 del plasminógeno 1 (PAI-1, P05121); ProANP (1-98) (P01160); proteína fosfatasa 1-beta (PPI-beta, P62140); Rab GDI-beta (P50395); caliceína renal (Q86U61); RT1.B-1 cadena (alfa) de la proteína de membrana integral (Q5Y7A8); miembro 1A de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-I, P19438); miembro 1B de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-II, P20333); inhibidor tisular de metaloproteinasas 3 (TIMP-3, P35625); uPAR (Q03405), con el/los resultado(s) del ensayo de marcadores de lesión renal.

Otros indicios clínicos que se pueden combinar con el/los resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal incluyen información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), antecedentes médicos (por ejemplo, antecedentes familiares, tipo de cirugía, enfermedad preexistente tal 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 radiopaco o estreptozotocina), variables clínicas (por ejemplo, presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria), puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, puntuación de riesgo TIMI para AI/IMSEST, puntuación de riesgo de Framingham), una medida de la proteinuria total, 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 medida de antígeno papilar renal 1 (RPA1); una medida de antígeno papilar renal 2 (RPA2); una concentración de creatinina en orina, una excreción mínima de sodio, una concentración de sodio en orina, una proporción de creatinina en orina con respecto a creatinina en suero o plasma, una gravedad específica de orina, una osmolalidad de orina, una proporción de nitrógeno ureico en orina con respecto a nitrógeno ureico en plasma, una proporción de BUN en plasma con respecto a creatinina, y/o un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina / (creatinina en orina / creatinina en plasma). Otras medidas de la función renal que se pueden combinar con el/los resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal se describen a continuación en el presente documento y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, New York, páginas 1741-1830, y Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed, McGraw Hill, New York, páginas 785-815.

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

Diagnóstico de insuficiencia renal aguda

Como se señaló anteriormente, los términos "lesión renal aguda" e "insuficiencia renal aguda", como se usa en el presente documento se definen, en parte, en términos de cambios en la creatinina sérica desde un valor basal. La mayoría de las definiciones de IRA tienen elementos comunes, incluyendo el uso de creatinina sérica y, a menudo, diuresis. Los pacientes pueden presentar disfunción renal sin una medida de referencia disponible de la función renal para su uso en esta comparación. En un caso de este tipo, se puede estimar un valor de creatinina sérica de referencia, asumiendo que el paciente tenía inicialmente TFG normal. La tasa de filtración glomerular (TFG) es el volumen de líquido filtrado desde los capilares glomerulares renales (del riñón) a la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. La tasa de filtración glomerular (TFG) se puede calcular midiendo cualquier sustancia química que tiene un nivel estacionario en la sangre, y se filtra libremente pero ni se reabsorbe ni se segrega por los riñones. La TFG se expresa típicamente en unidades de ml/min:

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

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

Existen varias técnicas diferentes usadas para calcular o estimar la tasa de filtración glomerular (TFG o TFGe). En la práctica clínica, sin embargo, se usa el aclaramiento de creatinina para medir la TFG. La creatinina se produce de forma natural por el cuerpo (la creatinina es un metabolito de la creatina, que se encuentra en el músculo). Se filtra libremente por los glomérulos, pero también se segrega activamente por los túbulos renales en cantidades muy pequeñas de modo que el aclaramiento de creatinina sobrestima la TFG real en un 10-20 %. Este margen de error es aceptable considerando la facilidad con la que se mide el aclaramiento de creatinina.

Se puede calcular el aclaramiento de creatinina (C_{Cr}) si se conocen los valores de concentración ureica de creatinina (U_{Cr}), flujo ureico (V) y concentración plasmática de creatinina (P_{Cr}). Dado que el producto de concentración ureica y flujo ureico proporciona la tasa de excreción de creatinina, también se dice que el aclaramiento de creatinina es su tasa de excreción ($U_{Cr} \times V$) dividida entre su concentración plasmática. Comúnmente, esto se representa matemáticamente como:

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

Comúnmente se obtiene una muestra de orina a las 24 horas, del vaciado de vejiga de una mañana al contenido de la vejiga la mañana siguiente, realizándose a continuación un análisis de sangre comparativo:

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

Para permitir la comparación de resultados entre personas de diferentes tamaños, a menudo se corrige la C_{Cr} para el área de superficie corporal (SC) y se expresa en comparación con el tamaño promedio de un hombre en ml/min/1,73 m². Aunque la mayoría de los adultos tienen una SC que se aproxima a 1,7 (1,6-1,9), los pacientes extremadamente obesos o delgados deben tener su C_{Cr} corregida para su SC real:

$$C_{Cr\text{-corregido}} = \frac{C_{Cr} \times 1,73}{SC}$$

La exactitud de una medida de aclaramiento de creatinina (incluso cuando se completa la obtención) es limitada ya que a medida que desciende la tasa de filtración glomerular (TFG) se incrementa la secreción de creatinina, y por tanto el aumento en la creatinina sérica es menor. Por lo tanto, la excreción de creatinina es mucho mayor que la carga filtrada, dando como resultado sobreestimación potencialmente grande de la TFG (tanto como una diferencia del doble). Sin embargo, para fines clínicos es importante determinar si la función renal es estable o está empeorando o mejorando. Esto se determina a menudo realizando un seguimiento de la creatinina sérica sola. Al igual que el aclaramiento de creatinina, la creatinina sérica no será un reflejo exacto de la TFG en la condición de estado no estacionario de IRA. No obstante, el grado en el que la creatinina sérica cambia con respecto al valor basal reflejará el cambio en la TFG. La creatinina sérica se mide fácil y rápidamente y es específica para la función renal.

Para los fines de determinación de diuresis en una diuresis sobre una base de ml/kg/h, es adecuada la obtención y medida de orina cada hora. En el caso en el que, por ejemplo, sólo estuviera disponible un resultado acumulado de 24 h y no se proporcionen los pesos de paciente, se han descrito modificaciones menores de los criterios de diuresis RIFLE. Por ejemplo, Bagshaw *et al*, *Nephrol. Dial. Transplant.* 23: 1203-1210, 2008, asume un peso promedio de paciente de 70 kg, y a los pacientes se les asigna una clasificación RIFLE basada en lo siguiente: <35 ml/h (riesgo), <21 ml/h (lesión) o <4 ml/h (insuficiencia).

Selección de un régimen de tratamiento

Una vez que se obtiene un diagnóstico, el médico puede seleccionar fácilmente un régimen de tratamiento que sea compatible con el diagnóstico, tal como iniciar un tratamiento renal sustitutivo, retirar la administración de compuestos que se sabe que son perjudiciales para el riñón, trasplante de riñón, retrasar o evitar procedimientos que se sabe que son perjudiciales para el riñón, modificar la administración de diuréticos, iniciar un tratamiento dirigido a objetivos, etc. El experto en la técnica es consciente de los tratamientos apropiados para numerosas enfermedades analizadas con relación a los procedimientos de diagnóstico descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17^a ed. Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 1999. Además, puesto que los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento proporcionan información de pronóstico, se pueden usar los marcadores descritos en el presente documento para realizar un seguimiento de un curso de tratamiento. Por ejemplo, una mejora o empeoramiento en el estado de pronóstico puede indicar que un tratamiento particular es o no es eficaz.

Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetivos y obtener los fines y ventajas mencionados, así como los inherentes a la misma. Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de los modos de realización preferentes, y son ejemplares.

Ejemplo 1: Obtención de muestras de nefropatía inducida por contraste

El objetivo de este estudio de obtención de muestras es obtener muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de recibir medios de contraste intravascular. Se incluyeron aproximadamente 250 adultos que estaban sometidos a procedimientos radiográficos/angiográficos que implican la administración intravascular de medios de contraste yodados. Para incluirse 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 de edad o más;

que están sometidos a un procedimiento radiográfico/angiográfico (tal como una TAC o intervención coronaria) que implica la administración intravascular de medios de contraste;

que se espera que esté hospitalizado durante al menos 48 horas después de la administración del contraste.

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

Criterios de exclusión

receptores de trasplante renal;

empeoramiento grave de la función renal antes del procedimiento de contraste;

que ya está recibiendo diálisis (ya sea aguda o crónica) o con necesidad inminente en la inclusión en el estudio;

que se espera que se someta a un procedimiento de cirugía mayor (tal como la que implica circulación extracorporeal) o un procedimiento de obtención de imágenes adicional con medios de contraste con un riesgo significativo de lesiones renales adicionales en el plazo de 48 horas después de la administración del contraste;

participación en un estudio clínico intervencionista con un tratamiento experimental en el plazo de los 30 días previos;

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

Inmediatamente antes de la primera administración del contraste (y después de cualquier hidratación preprocedimiento), se obtienen una muestra de sangre anticoagulada en EDTA (10 ml) y una muestra de orina (10 ml) de cada paciente. A continuación, se obtienen muestras de sangre y orina a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2) 48 (± 2) y 72 (± 2) h después de la última administración del medio de contraste durante el procedimiento de contraste inicial. Se obtiene la sangre por medio de venopunción directa o por medio de otro tipo de acceso venoso disponible, tal como una camisa femoral existente, vía venosa central, vía intravenosa periférica o vía heparinizada. Se procesan estas muestras sanguíneas de estudio para obtener plasma en el centro clínico, se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Se congelan las muestras ureicas de estudio y se envían a Astute Medical, Inc.

Se evalúa la creatinina sérica en el centro inmediatamente antes de la primera administración del contraste (después de cualquier hidratación preprocedimiento) y a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2) y 48 (± 2), y 72 (± 2) horas después de la última administración del 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 medidas de creatinina en suero y orina adicionales, una necesidad de diálisis, estado de hospitalización y los resultados clínicos adversos (incluyendo mortalidad).

Antes de la administración del contraste, a cada paciente se le asigna un riesgo en base a la siguiente evaluación: presión arterial sistólica < 80 mmHg = 5 puntos; globo de contrapulsación arterial = 5 puntos; insuficiencia cardíaca 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 medios de contraste = 1 punto por cada 100 ml; nivel de creatinina sérica $> 1,5$ g/dl = 4 puntos O TFG estimada de 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 la 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: Obtención de muestras de cirugía cardíaca

El objetivo de este estudio de obtención de muestras es obtener muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de someterse a cirugía cardiovascular, un procedimiento que se sabe que es potencialmente perjudicial para la función renal. Se incluyeron aproximadamente 900 adultos que se estaban sometiendo a dicha cirugía. Para incluirse 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 de edad o más;

que se someten a cirugía cardiovascular;

- 5 Índice de riesgo predictivo de Toronto/Ottawa para puntuación de riesgo renal sustitutivo de al menos 2 (Wijeysundera *et al*, *JAMA* 297: 1801-9, 2007); y

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

Criterio de exclusión

- 10 embarazo conocido;

trasplante renal previo;

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

que ya está recibiendo diálisis (ya sea aguda o crónica) o con necesidad inminente en la inclusión en el estudio;

- 15 incluido actualmente en otro estudio clínico o que se espera que se incluya en otro estudio clínico en el plazo de 7 días de la cirugía cardíaca que implica infusión de fármaco o una intervención terapéutica para la LRA; infección conocida por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de la hepatitis.

- 20 En el plazo de 3 horas antes de la primera incisión (y después de cualquier hidratación preprocedimiento), se obtiene de cada paciente una muestra de sangre anticoagulada en EDTA (10 ml), sangre completa (3 ml), y una muestra de orina (35 ml). A continuación se obtienen muestras de sangre y orina a las 3 ($\pm 0,5$), 6 ($\pm 0,5$), 12 (± 1), 24 (± 2) y 48 (± 2) horas después del procedimiento y, después diariamente los días 3 a 7 si el sujeto permanece en el hospital. Se obtiene la sangre por medio de venopunción directa o por medio de otro tipo de acceso venoso disponible, tal como una camisa femoral existente, vía venosa central, vía intravenosa periférica o vía heparinizada. Se congelan estas muestras de sangre de estudio y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Se congelan las muestras ureicas de estudio y se envían a Astute Medical, Inc.

- 25 Ejemplo 3: Obtención de muestras de sujetos gravemente enfermos

El objetivo de este estudio es obtener muestras de pacientes gravemente enfermos. Se incluirán aproximadamente 900 adultos que se espera que estén en la UCI durante al menos 48 horas. Para incluirse en el estudio, cada paciente debe cumplir todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de inclusión

- 30 hombres y mujeres de 18 años de edad o más;

Población de estudio 1: aproximadamente 300 pacientes que tienen al menos uno de:

choque (PAS <90 mmHg y/o necesidad de soporte vasopresor para mantener la PAM > 60 mmHg y/o descenso documentado de PAS de al menos 40 mmHg); y

septicemia;

- 35 Población de estudio 2: aproximadamente 300 pacientes que tienen al menos uno de:

antibióticos i.v. recetados por vía intravenosa en prescripción electrónica asistida (PEA) en el plazo de 24 horas de la inclusión;

exposición a medios de contraste en el plazo de 24 horas de la inclusión;

incremento de la presión intraabdominal con insuficiencia cardíaca aguda descompensada; y

- 40 traumatismo grave como motivo principal de ingreso en la UCI y propenso a estar hospitalizado en la UCI durante 48 horas después de la inclusión;

- 45 Población de estudio 3: aproximadamente 300 pacientes se espera que estén hospitalizados a través de un entorno de cuidados intensivos (UCI o Urgencias) con un factor de riesgo conocido para lesión renal aguda (por ejemplo, septicemia, hipotensión/choque (choque = PA sistólica <90 mmHg y/o la necesidad de soporte vasopresor para mantener una PAM > 60 mmHg y/o un descenso documentado de PAS > 40 mmHg), traumatismo grave, hemorragia

o cirugía mayor); y/que se espera que estén hospitalizados en la UCI durante al menos 24 horas después de la inclusión.

Criterios de exclusión

embarazo conocido;

5 individuos internados;

trasplante renal previo;

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

10 recibió diálisis (ya sea aguda o crónica) en el plazo de 5 días antes de la inclusión o con necesidad inminente de diálisis en el momento de la inclusión;

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

sólo cumple el criterio de inclusión PAS <90 mmHg expuesto anteriormente, y no presenta choque en la opinión del investigador principal o médico especialista.

15 Después de proporcionar el consentimiento informado, se obtiene de cada paciente una muestra de sangre anticoagulada en EDTA (10 ml) y una muestra de orina (25-30 ml). A continuación, se obtienen las muestras de sangre y orina a las 4 (\pm 0,5) y 8 (\pm 1) horas después de la administración del contraste (si es aplicable); a las 12 (\pm 1), 24 (\pm 2) y 48 (\pm 2) horas después de la inclusión, y después de esto diariamente hasta del día 7 al día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. Se obtiene la sangre por medio de venopunción directa o por medio de otro tipo de acceso venoso disponible, tal como una camisa femoral existente, vía venosa central, vía intravenosa periférica o vía heparinizada. Se procesan estas muestras sanguíneas de estudio para obtener plasma en el centro clínico, se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Se congelan las muestras ureicas de estudio y se envían a Astute Medical, Inc.

20

Ejemplo 4. Formato de inmunoensayo

25 Se miden los analitos usando técnicas de inmunoensayo de enzimas tipo sándwich estándar. Se inmoviliza un primer anticuerpo que se une al analito en pocillos de una microplaca de poliestireno de 96 pocillos. Se pipetea estándares de analitos y muestras de ensayo en los pocillos apropiados y se une cualquier analito presente por el anticuerpo inmovilizado. Después de separar por lavado cualquier sustancia no unida, se añade a los pocillos un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano picante que se une el analito, formando de este modo complejos tipo sándwich con el analito (si está presente) y el primer anticuerpo. Después de un lavado para eliminar cualquier reactivo de enzima-anticuerpo no unido, se añade a los pocillos una solución de sustrato que comprende tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno. Se desarrolla color en proporción a la cantidad de analito presente en la muestra. Se detiene el desarrollo de color y se mide la intensidad del color a 540 nm o 570 nm. Se asigna una concentración de analito a la muestra de ensayo por comparación con una curva estándar determinada a partir de los estándares de analito. Las concentraciones informadas a continuación son las siguientes: factor de coagulación VII - ng/ml, CA19-9 - U/ml, proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 ng/ml, quimiocina con motivo C-X-C 6 - pg/ml, y quimiocina con motivo C-C 13 - pg/ml.

30

35

Ejemplo 5. Muestras de donantes aparentemente sanos y pacientes con enfermedades crónicas

40 Se adquirieron muestras de orina humana de donantes sin ninguna enfermedad crónica o aguda conocida ("donantes aparentemente sanos") a 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). Se enviaron las muestras de orina y se almacenaron congeladas a menos de -20 °C. Los proveedores suministraron información demográfica para los donantes individuales incluyendo género, raza (negro/blanco), tabaquismo y edad.

45 Se adquirieron muestras de orina humana de donantes con diversas enfermedades crónicas ("pacientes con enfermedades crónicas"), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, nefropatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus e hipertensión de Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454. Se enviaron las muestras de orina y se almacenaron congeladas a menos de -20 grados centígrados. El proveedor proporcionó un cuaderno de recogida de datos para cada donante individual con edad, género, raza (negro/blanco), tabaquismo y consumo de alcohol, altura, peso, diagnóstico de enfermedad(es) crónicas(s), medicamentos actuales y cirugías previas.

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

50 En el siguiente estudio se incluyeron pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se clasificó cada paciente por su estado renal como sin lesión (0), riesgo de lesión (R), lesión (I), e insuficiencia (F) de acuerdo con el período máximo alcanzado en el plazo de 7 días de la inclusión como se determina por los criterios RIFLE. Se obtuvieron

muestras de sangre anticoagulada en EDTA (10 ml) y muestras de orina (25-30 ml) de cada paciente al inicio de la inclusión, 4 (\pm 0,5) y 8 (\pm 1) horas después de la administración del contraste (si es aplicable); a las 12 (\pm 1), 24 (\pm 2), y 48 (\pm 2) horas después de la inclusión, después de esto diariamente hasta del día 7 al día 14, mientras el sujeto está hospitalizado. Se midió cada uno de los marcadores por procedimientos de inmunoensayo estándar usando reactivos de ensayo comercialmente disponibles en las muestras de orina y el componente de plasma de las muestras de sangre obtenidas.

Se definieron dos cohortes para representar una población "enferma" y una "normal". Aunque estos términos se usan por comodidad, "enfermo" y "normal" simplemente representan dos cohortes para su comparación (es decir, 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 tiempo de "período máx. previo" representa el momento en el que se obtiene una muestra, con relación al momento en el que un paciente particular alcanza el período de enfermedad más bajo como se define para esa cohorte, agrupada en tres grupos que son de +/- 12 horas. Por ejemplo, "24 horas antes" que usa 0 frente a R, I, F, como las dos cohortes significaría 24 horas (+/- 12 horas) antes de alcanzar el período R (o I si no hay ninguna muestra en R, o F si no hay ninguna muestra en R o I).

Se generó una curva de eficacia diagnóstica (ROC) para cada biomarcador medido y se determina el área bajo cada curva ROC (ABC). Los pacientes en la cohorte 2 también se separaron de acuerdo con el motivo de la adjudicación de la cohorte 2 basándose en medidas de creatinina sérica (sCR), que se basan en diuresis (UO), o se basan en medidas de creatinina sérica o bien diuresis. Usando el mismo ejemplo analizado anteriormente (0 frente a R, I, F), para los pacientes adjudicados al período R, I o F en base a las medidas de creatinina sérica solas, la cohorte del período 0 puede incluir pacientes adjudicados en el período R, I o F en base a la diuresis; para los pacientes adjudicados al período R, I o F en base a la diuresis sola, la cohorte del período 0 puede incluir pacientes adjudicados al período R, I o F en base a las medidas de creatinina sérica; y para los pacientes adjudicados a la etapa R, I o F en base a las medidas de creatinina sérica o diuresis, la cohorte del período 0 contiene sólo pacientes en período 0 para ambas medidas de creatinina sérica y diuresis. Además, en los datos de pacientes adjudicados en base a las medidas de creatinina sérica o diuresis, se usa el procedimiento de adjudicación que proporcionó el período RIFLE más grave.

Se determinó la capacidad para distinguir la cohorte 1 de la cohorte 2 usando análisis ROC. EE es el error estándar del ABC, n es el número de muestra o pacientes individuales ("pts", como se indica). Se calculan los errores estándar 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; se calculan los valores p con una prueba de la Z bilateral. Un ABC <0,5 es indicativa de un marcador de tendencia negativa para la comparación, y un ABC > 0,5 es indicativa de un marcador de tendencia positiva para la comparación.

Se seleccionaron varias concentraciones umbrales (o "de corte"), y se determinan la sensibilidad y especificidad asociadas para distinguir la cohorte 1 de la cohorte 2. OR es el cociente de probabilidades calculado para la concentración de corte particular, e IC de un 95 % es el intervalo de confianza para el cociente de probabilidades.

Tabla 1: Comparación de niveles de marcadores en muestras de orina obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0) y en muestras de orina obtenidas de sujetos a las 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el período R, I o F en la cohorte 2.

Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	14,7	27,5	14,7	29,5	14,7	37,5
Promedio	194	160	194	138	194	79,7
D.E.	1100	432	1100	429	1100	127
p (prueba de la t)		0,84		0,72		0,61
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	11900	2270	11900	2940	11900	590
n (Muestra)	122	45	122	51	122	24
n (Paciente)	99	45	99	51	99	24

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,9	37,2	21,9	35,1	21,9	26,5
Promedio	168	68,7	168	122	168	97,2
D.E.	807	102	807	213	807	172
p (prueba de la t)		0,67		0,80		0,76
Mín	1,00E-9	4,38	1,00E-9	3,94	1,00E-9	3,60

ES 2 585 184 T3

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Máx	11900	380	11900	758	11900	590
n (Muestra)	259	12	259	19	259	12
n (Paciente)	159	12	159	19	159	12

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	15,5	27,5	15,5	27,9	15,5	30,3
Promedio	228	166	228	134	228	53,6
D.E.	1160	442	1160	442	1160	57,8
p (prueba de la t)		0,74		0,60		0,49
Min	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	11900	2270	11900	2940	11900	187
n (Muestra)	109	43	109	46	109	22
n (Paciente)	85	43	85	46	85	22

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,58	0,58	0,55	0,60	0,61	0,55	0,60	0,57	0,54
EE	0,051	0,088	0,053	0,048	0,071	0,051	0,066	0,088	0,069
p	0,12	0,34	0,34	0,038	0,13	0,30	0,12	0,43	0,53
n. Cohorte 1	122	259	109	122	259	109	122	259	109
n. Cohorte 2	45	12	43	51	19	46	24	12	22
Corte 1	13,1	13,7	13,4	17,3	17,3	17,5	12,5	18,5	9,76
Sens 1	71 %	75 %	72 %	71 %	74 %	72 %	71 %	75 %	73 %
Espec 1	48 %	39 %	44 %	56 %	44 %	53 %	47 %	46 %	30 %
Corte 2	7,31	13,1	6,81	10,2	10,2	7,89	6,42	13,7	7,31
Sens 2	80 %	83 %	81 %	80 %	84 %	80 %	83 %	83 %	82 %
Espec 2	26 %	38 %	22 %	37 %	32 %	25 %	25 %	39 %	23 %
Corte 3	0	7,31	0	2,28	6,42	0,389	3,42	8,65	3,42
Sens 3	100 %	92 %	100 %	90 %	95 %	91 %	92 %	92 %	91 %
Espec 3	0 %	24 %	0 %	17 %	22 %	9 %	18 %	29 %	13 %
Corte 4	31,3	57,3	53,0	31,3	57,3	53,0	31,3	57,3	53,0
Sens 4	47 %	42 %	30 %	49 %	37 %	28 %	54 %	25 %	41 %
Espec 4	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %
Corte 5	69,9	109	90,2	69,9	109	90,2	69,9	109	90,2
Sens 5	20 %	8 %	19 %	24 %	16 %	20 %	25 %	17 %	23 %
Espec 5	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %
Corte 6	215	289	504	215	289	504	215	289	504
Sens 6	13 %	8 %	7 %	10 %	11 %	4 %	8 %	8 %	0 %
Espec 6	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %
OR Cuart 2	0,97	0,98	0,42	0,86	2,0	0,51	0,55	4,1	0,74
Valor p	0,95	0,99	0,16	0,79	0,42	0,24	0,43	0,21	0,68
95 % CI de	0,34	0,13	0,13	0,30	0,36	0,16	0,12	0,45	0,18
OR Cuart 2	2,8	7,2	1,4	2,5	11	1,6	2,5	38	3,1
OR Cuart 3	2,0	2,0	2,8	3,0	3,2	2,4	1,8	4,1	1,2
Valor p	0,17	0,42	0,036	0,024	0,16	0,073	0,36	0,21	0,78
95 % CI de	0,75	0,36	1,1	1,2	0,62	0,92	0,52	0,45	0,33
OR Cuart 3	5,2	11	7,3	7,7	16	6,3	6,1	38	4,4
OR Cuart 4	1,4	2,0	0,87	2,0	3,7	1,2	1,7	3,0	1,5
Valor p	0,49	0,42	0,79	0,17	0,11	0,67	0,39	0,34	0,56
95 % CI de	0,52	0,36	0,31	0,75	0,74	0,46	0,50	0,31	0,41
OR Cuart 4	3,9	11	2,5	5,1	19	3,4	5,8	30	5,2

5 Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	2,84	4,72	2,84	5,68	2,84	4,14
D.E.	17,0	16,7	17,0	18,7	17,0	15,4
p (prueba de la t)		0,38		0,16		0,63
Min	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	106	214	101	214	65,2

ES 2 585 184 T3

n (Muestra)	360	76	360	92	360	43
n (Paciente)	190	76	190	92	190	43

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	2,76	9,67	2,76	6,17	2,76	4,11
D.E.	15,7	32,6	15,7	17,9	15,7	12,8
p (prueba de la t)		0,028		0,20		0,68
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	143	214	86,2	214	51,0
n (Muestra)	760	29	760	37	760	23
n (Paciente)	297	29	297	37	297	23

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	2,93	5,27	2,93	6,34	2,93	4,38
D.E.	17,7	18,9	17,7	19,8	17,7	15,1
p (prueba de la t)		0,34		0,14		0,64
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	119	214	101	214	65,2
n (Muestra)	317	66	317	79	317	36
n (Paciente)	136	66	136	79	136	36

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,53	0,54	0,53	0,54	0,55	0,54	0,50	0,53	0,52
EE	0,037	0,056	0,040	0,034	0,050	0,037	0,047	0,062	0,051
p	0,41	0,50	0,39	0,30	0,33	0,25	1,00	0,60	0,67
n. Cohorte 1	360	760	317	360	760	317	360	760	317
n. Cohorte 2	76	29	66	92	37	79	43	23	36
Corte 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 2	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 2	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 3	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 3	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 4	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 4	13 %	14 %	14 %	14 %	16 %	15 %	7 %	13 %	11 %
Espec 4	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %
Corte 5	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 5	13 %	14 %	14 %	14 %	16 %	15 %	7 %	13 %	11 %
Espec 5	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %
Corte 6	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 6	13 %	14 %	14 %	14 %	16 %	15 %	7 %	13 %	11 %
Espec 6	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %
OR Cuart 2	26	>29	39	41	>37	32	30	>22	22
Valor p	4,4E-11	<0,0011	3,4E-9	9,3E-14	<4,2E-4	7,5E-12	5,2E-6	<0,0026	3,5E-5
95 % CI de	10,0	>3,8	12	15	>5,0	12	6,9	>2,9	5,1
OR Cuart 2	70	nc	130	110	nc	85	130	nc	97
OR Cuart 3	0	>0	0	0	>0	0	0	>0	0
Valor p	nc	<nc	nc	nc	<nc	nc	nc	<nc	nc
95 % CI de	nc	>nc	nc	nc	>nc	nc	nc	>nc	nc
OR Cuart 3	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
OR Cuart 4	2,1	>4,1	3,2	2,8	>6,2	2,6	1,5	>3,0	2,0
Valor p	0,19	<0,21	0,091	0,058	<0,094	0,085	0,66	<0,34	0,42
95 % CI de	0,69	>0,45	0,83	0,97	>0,73	0,88	0,25	>0,31	0,36
OR Cuart 4	6,4	nc	12	8,2	nc	7,7	9,2	nc	11

ES 2 585 184 T3

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	13,2	24,1	13,2	19,1	13,2	8,72
Promedio	27,1	52,2	27,1	56,8	27,1	24,5
D.E.	59,3	169	59,3	127	59,3	34,7
p (prueba de la t)		0,026		0,0012		0,78
Mín	1,00E-9	0,240	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	593	1450	593	769	593	140
n (Muestra)	358	75	358	92	358	43
n (Paciente)	190	75	190	92	190	43

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	15,2	28,4	15,2	19,3	15,2	9,05
Promedio	39,5	117	39,5	85,7	39,5	22,7
D.E.	122	310	122	182	122	26,1
p (prueba de la t)		0,0023		0,028		0,51
Mín	1,00E-9	0,240	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2500	1450	2500	769	2500	78,5
n (Muestra)	758	29	758	37	758	23
n (Paciente)	297	29	297	37	297	23

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	13,9	28,7	13,9	21,4	13,9	10,0
Promedio	27,3	56,2	27,3	63,0	27,3	28,4
D.E.	56,5	180	56,5	136	56,5	39,2
p (prueba de la t)		0,019		3,7E-4		0,91
Mín	1,00E-9	0,324	1,00E-9	0,324	1,00E-9	1,00E-9
Máx	593	1450	593	769	593	140
n (Muestra)	315	65	315	79	315	36
n (Paciente)	136	65	136	79	136	36

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,59	0,55	0,62	0,59	0,57	0,59	0,46	0,44	0,46
EE	0,037	0,056	0,040	0,034	0,050	0,037	0,047	0,063	0,052
p	0,014	0,38	0,0032	0,013	0,19	0,010	0,40	0,35	0,49
n. Cohorte 1	358	758	315	358	758	315	358	758	315
n. Cohorte 2	75	29	65	92	37	79	43	23	36
Corte 1	7,26	5,99	9,02	7,68	9,65	10,2	4,01	5,34	4,01
Sens 1	71 %	72 %	71 %	71 %	70 %	71 %	72 %	74 %	72 %
Espec 1	33 %	23 %	36 %	35 %	35 %	38 %	22 %	22 %	18 %
Corte 2	4,82	2,65	6,71	5,34	5,99	5,40	3,11	4,50	3,11
Sens 2	81 %	83 %	80 %	80 %	81 %	82 %	81 %	83 %	81 %
Espec 2	24 %	11 %	27 %	28 %	23 %	23 %	16 %	18 %	13 %
Corte 3	2,31	1,16	3,83	2,46	2,38	2,82	1,36	2,81	1,41
Sens 3	91 %	93 %	91 %	90 %	92 %	91 %	91 %	91 %	92 %
Espec 3	13 %	6 %	17 %	14 %	11 %	12 %	9 %	12 %	7 %
Corte 4	22,6	28,7	25,5	22,6	28,7	25,5	22,6	28,7	25,5
Sens 4	51 %	48 %	54 %	45 %	46 %	42 %	30 %	30 %	36 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	31,4	39,8	32,1	31,4	39,8	32,1	31,4	39,8	32,1
Sens 5	40 %	38 %	45 %	34 %	32 %	35 %	28 %	26 %	33 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	51,6	64,0	53,8	51,6	64,0	53,8	51,6	64,0	53,8
Sens 6	20 %	31 %	15 %	18 %	22 %	20 %	16 %	13 %	14 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	0,86	0,43	0,83	1,1	0,87	0,66	0,14	0,33	0,066
Valor p	0,69	0,17	0,66	0,88	0,78	0,30	0,011	0,18	0,0097
95 % CI de	0,40	0,13	0,35	0,52	0,31	0,30	0,030	0,065	0,0085
OR Cuart 2	1,9	1,4	1,9	2,1	2,4	1,5	0,63	1,6	0,52
OR Cuart 3	0,79	0,54	0,91	1,1	1,1	1,2	1,0	1,2	0,58
Valor p	0,55	0,28	0,83	0,72	0,81	0,58	0,98	0,77	0,25
95 % CI de	0,36	0,18	0,39	0,56	0,43	0,60	0,44	0,39	0,23
OR Cuart 3	1,7	1,6	2,1	2,3	3,0	2,5	2,3	3,6	1,5
OR Cuart 4	2,4	1,2	2,8	2,3	1,7	2,1	1,2	1,4	1,1

ES 2 585 184 T3

Valor p	0,011	0,66	0,0062	0,0094	0,27	0,035	0,66	0,58	0,81
95 % CI de	1,2	0,50	1,3	1,2	0,67	1,1	0,54	0,46	0,49
OR Cuart 4	4,7	3,0	5,8	4,5	4,1	4,1	2,7	4,0	2,5

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,63	4,77	2,63	5,05	2,63	3,72
Promedio	5,27	6,37	5,27	8,73	5,27	14,0
D.E.	8,53	5,43	8,53	11,0	8,53	47,2
p (prueba de la t)		0,39		0,0093		0,0097
Mín	0,00408	0,00408	0,00408	0,00408	0,00408	0,00408
Máx	65,5	20,4	65,5	63,6	65,5	249
n (Muestra)	255	48	255	57	255	27
n (Paciente)	103	48	103	57	103	27

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,35	2,46	3,35	6,36	3,35	3,86
Promedio	6,76	7,40	6,76	9,71	6,76	6,19
D.E.	14,4	12,1	14,4	10,0	14,4	6,27
p (prueba de la t)		0,86		0,35		0,89
Mín	0,00408	0,00408	0,00408	0,00408	0,00408	0,00408
Máx	249	48,8	249	32,3	249	23,5
n (Muestra)	447	16	447	21	447	13
n (Paciente)	170	16	170	21	170	13

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,34	5,38	2,34	4,65	2,34	3,77
Promedio	4,84	6,59	4,84	8,10	4,84	14,0
D.E.	8,24	5,17	8,24	10,8	8,24	49,1
p (prueba de la t)		0,17		0,017		0,013
Mín	0,00408	0,409	0,00408	0,384	0,00408	0,303
Máx	65,5	20,4	65,5	63,6	65,5	249
n (Muestra)	218	46	218	51	218	25
n (Paciente)	87	46	87	51	87	25

5

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,62	0,48	0,67	0,65	0,61	0,66	0,58	0,56	0,60
EE	0,046	0,074	0,047	0,043	0,067	0,045	0,060	0,084	0,063
p	0,012	0,83	2,3E-4	5,7E-4	0,097	3,6E-4	0,16	0,49	0,10
n. Cohorte 1	255	447	218	255	447	218	255	447	218
n. Cohorte 2	48	16	46	57	21	51	27	13	25
Corte 1	1,70	1,23	3,00	2,64	3,00	2,42	2,06	2,06	1,88
Sens 1	71 %	75 %	72 %	72 %	71 %	71 %	70 %	77 %	72 %
Espec 1	39 %	26 %	57 %	51 %	47 %	52 %	43 %	37 %	46 %
Corte 2	1,24	0,952	1,72	2,09	2,42	1,79	1,70	1,81	1,67
Sens 2	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	85 %	80 %
Espec 2	31 %	19 %	43 %	43 %	41 %	44 %	39 %	35 %	41 %
Corte 3	0,564	0	0,704	0,906	0,692	1,23	1,10	1,72	0,952
Sens 3	92 %	100 %	91 %	91 %	90 %	90 %	93 %	92 %	92 %
Espec 3	15 %	0 %	20 %	22 %	14 %	32 %	28 %	33 %	24 %
Corte 4	5,19	6,42	4,32	5,19	6,42	4,32	5,19	6,42	4,32
Sens 4	48 %	38 %	59 %	47 %	48 %	53 %	33 %	38 %	32 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	7,42	9,53	7,01	7,42	9,53	7,01	7,42	9,53	7,01
Sens 5	35 %	19 %	41 %	35 %	33 %	35 %	26 %	23 %	20 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	11,5	15,3	10,1	11,5	15,3	10,1	11,5	15,3	10,1
Sens 6	19 %	12 %	24 %	23 %	24 %	24 %	11 %	8 %	16 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	1,1	0,74	1,4	1,6	1,3	2,4	4,9	5,2	1,7
Valor p	0,82	0,70	0,55	0,34	0,73	0,12	0,046	0,14	0,48

ES 2 585 184 T3

95 % CI de OR Cuart 2	0,41	0,16	0,44	0,61	0,33	0,80	1,0	0,60	0,39
OR Cuart 2	3,1	3,4	4,8	4,1	4,8	7,4	24	45	7,4
OR Cuart 3	1,6	1,3	3,0	2,1	1,3	3,6	4,4	4,1	4,2
Valor p	0,36	0,73	0,050	0,12	0,73	0,020	0,068	0,21	0,035
95 % CI de OR Cuart 3	0,60	0,33	1,0	0,83	0,33	1,2	0,90	0,45	1,1
OR Cuart 3	4,1	4,8	8,9	5,2	4,8	11	21	37	16
OR Cuart 4	2,8	1,0	5,7	3,4	1,8	5,2	4,3	3,1	2,1
Valor p	0,025	0,99	0,0012	0,0061	0,36	0,0022	0,071	0,34	0,32
95 % CI de OR Cuart 4	1,1	0,25	2,0	1,4	0,51	1,8	0,88	0,31	0,49
OR Cuart 4	6,9	4,1	16	8,3	6,3	15	21	30	8,7

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	45,5	70,2	45,5	72,8	45,5	42,8
Promedio	66,2	111	66,2	127	66,2	76,9
D.E.	69,6	104	69,6	176	69,6	76,2
p (prueba de la t)		5,0E-6		3,1E-7		0,35
Mín	1,06	8,34	1,06	5,23	1,06	4,58
Máx	533	594	533	1250	533	382
n (Muestra)	360	75	360	90	360	43
n (Paciente)	190	75	190	90	190	43

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	51,8	61,7	51,8	106	51,8	80,7
Promedio	77,0	179	77,0	167	77,0	94,5
D.E.	89,0	343	89,0	163	89,0	82,8
p (prueba de la t)		9,0E-7		1,6E-8		0,35
Mín	1,00E-9	8,34	1,00E-9	8,49	1,00E-9	4,58
Máx	1250	1830	1250	674	1250	344
n (Muestra)	756	29	756	37	756	23
n (Paciente)	296	29	296	37	296	23

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	45,9	79,3	45,9	71,5	45,9	44,2
Promedio	67,4	120	67,4	135	67,4	80,6
D.E.	68,6	103	68,6	187	68,6	80,9
p (prueba de la t)		3,9E-7		3,8E-7		0,28
Mín	1,06	13,5	1,06	5,23	1,06	5,13
Máx	533	594	533	1250	533	382
n (Muestra)	317	65	317	77	317	36
n (Paciente)	136	65	136	77	136	36

5

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,67	0,61	0,71	0,65	0,71	0,64	0,54	0,59	0,54
EE	0,037	0,057	0,038	0,034	0,049	0,037	0,047	0,063	0,052
p	3,0E-6	0,049	2,3E-8	1,7E-5	1,9E-5	9,5E-5	0,41	0,18	0,49
n. Cohorte 1	360	756	317	360	756	317	360	756	317
n. Cohorte 2	75	29	65	90	37	77	43	23	36
Corte 1	48,2	45,6	58,0	51,2	62,6	51,1	32,4	34,7	32,4
Sens 1	71 %	72 %	71 %	70 %	70 %	70 %	72 %	74 %	72 %
Espec 1	52 %	44 %	61 %	56 %	59 %	55 %	36 %	32 %	33 %
Corte 2	37,2	24,8	45,6	28,5	49,1	28,5	23,0	29,9	23,0
Sens 2	80 %	83 %	80 %	80 %	81 %	81 %	81 %	83 %	81 %
Espec 2	41 %	23 %	49 %	32 %	47 %	29 %	25 %	28 %	22 %
Corte 3	24,6	18,2	36,9	17,8	27,7	19,9	11,9	25,3	11,9
Sens 3	91 %	93 %	91 %	90 %	92 %	91 %	91 %	91 %	92 %
Espec 3	27 %	16 %	39 %	18 %	26 %	16 %	9 %	24 %	7 %
Corte 4	69,8	79,3	73,1	69,8	79,3	73,1	69,8	79,3	73,1
Sens 4	52 %	48 %	52 %	52 %	59 %	49 %	40 %	52 %	39 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	93,6	105	94,7	93,6	105	94,7	93,6	105	94,7

Sens 5	40 %	41 %	46 %	41 %	51 %	43 %	33 %	35 %	33 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	139	160	140	139	160	140	139	160	140
Sens 6	27 %	31 %	32 %	24 %	30 %	25 %	14 %	13 %	14 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	1,8	0,83	4,8	0,77	2,0	0,99	1,5	1,5	1,1
Valor p	0,21	0,76	0,017	0,52	0,32	0,98	0,38	0,53	0,81
95 % CI de	0,73	0,25	1,3	0,34	0,50	0,42	0,61	0,42	0,43
OR Cuart 2	4,2	2,8	17	1,7	8,2	2,3	3,7	5,4	2,9
OR Cuart 3	2,6	1,0	7,7	2,0	3,1	1,8	0,64	0,74	0,42
Valor p	0,023	1,0	0,0015	0,060	0,094	0,13	0,41	0,70	0,16
95 % CI de	1,1	0,32	2,2	0,97	0,83	0,84	0,22	0,16	0,12
OR Cuart 3	6,0	3,2	27	3,9	12	4,0	1,9	3,4	1,4
OR Cuart 4	4,2	2,1	14	3,1	6,9	3,6	1,8	2,6	1,5
Valor p	4,7E-4	0,16	2,6E-5	8,1E-4	0,0022	6,6E-4	0,21	0,12	0,38
95 % CI de	1,9	0,76	4,1	1,6	2,0	1,7	0,73	0,79	0,61
OR Cuart 4	9,3	5,6	48	6,2	24	7,5	4,2	8,3	3,7

Tabla 2: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de orina obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0 o R) y en muestras de orina obtenidas de sujetos a las 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el período I o F en la cohorte 2.

5 Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,9	38,2	21,9	28,5	21,9	17,7
Promedio	154	148	154	233	154	91,3
D.E.	810	279	810	592	810	125
p (prueba de la t)		0,97		0,60		0,76
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	11900	1070	11900	2940	11900	371
n (Muestra)	241	22	241	32	241	16
n (Paciente)	159	22	159	32	159	16

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	22,9	44,1	22,9	75,0
Promedio	nd	nd	160	46,8	160	140
D.E.	nd	nd	746	31,4	746	225
p (prueba de la t)	nd	nd		0,71		0,94
Mín	nd	nd	1,00E-9	3,94	1,00E-9	3,60
Máx	nd	nd	11900	90,5	11900	645
n (Muestra)	nd	nd	307	6	307	7
n (Paciente)	nd	nd	186	6	186	7

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	23,1	38,2	23,1	29,3	23,1	34,8
Promedio	165	149	165	252	165	95,1
D.E.	863	279	863	620	863	127
p (prueba de la t)		0,93		0,60		0,76
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	11900	1070	11900	2940	11900	371
n (Muestra)	210	22	210	29	210	15
n (Paciente)	132	22	132	29	132	15

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,59	nd	0,58	0,59	0,59	0,58	0,51	0,64	0,53
EE	0,066	nd	0,066	0,056	0,12	0,059	0,075	0,11	0,079
p	0,18	nd	0,25	0,097	0,48	0,15	0,87	0,22	0,67
n. Cohorte 1	241	nd	210	241	307	210	241	307	210
n. Cohorte 2	22	nd	22	32	6	29	16	7	15
Corte 1	22,6	nd	22,6	20,7	26,6	20,7	6,23	57,7	9,76
Sens 1	73 %	nd	73 %	72 %	83 %	72 %	75 %	71 %	73 %

ES 2 585 184 T3

Espec 1	51 %	nd	48 %	49 %	55 %	46 %	20 %	71 %	28 %
Corte 2	6,42	nd	6,42	18,5	26,6	18,5	4,76	14,2	6,23
Sens 2	82 %	nd	82 %	81 %	83 %	83 %	81 %	86 %	80 %
Espec 2	21 %	nd	19 %	47 %	55 %	45 %	17 %	38 %	18 %
Corte 3	0	nd	0	3,42	3,42	1,00E-9	0	3,42	0
Sens 3	100 %	nd	100 %	91 %	100 %	93 %	100 %	100 %	100 %
Espec 3	0 %	nd	0 %	15 %	15 %	5 %	0 %	15 %	0 %
Corte 4	50,1	nd	54,2	50,1	57,3	54,2	50,1	57,3	54,2
Sens 4	36 %	nd	36 %	38 %	33 %	34 %	44 %	71 %	40 %
Espec 4	70 %	nd	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	86,3	nd	90,2	86,3	115	90,2	86,3	115	90,2
Sens 5	27 %	nd	27 %	28 %	0 %	28 %	38 %	14 %	33 %
Espec 5	80 %	nd	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	227	nd	239	227	289	239	227	289	239
Sens 6	18 %	nd	18 %	16 %	0 %	17 %	12 %	14 %	13 %
Espec 6	90 %	nd	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	0,38	nd	0,38	1,4	0	2,1	0,79	0,99	0,74
Valor p	0,25	nd	0,26	0,55	nc	0,24	0,73	0,99	0,70
95 % CI de	0,070	nd	0,070	0,44	nc	0,60	0,20	0,061	0,16
OR Cuart 2	2,0	nd	2,0	4,8	nc	7,4	3,1	16	3,4
OR Cuart 3	1,7	nd	1,7	1,9	3,1	2,1	0,19	1,0	0,74
Valor p	0,40	nd	0,38	0,27	0,33	0,24	0,13	1,0	0,70
95 % CI de	0,51	nd	0,52	0,61	0,31	0,60	0,021	0,061	0,16
OR Cuart 3	5,4	nd	5,5	6,1	30	7,4	1,7	16	3,4
OR Cuart 4	1,4	nd	1,5	2,4	2,0	2,4	1,2	4,1	1,2
Valor p	0,56	nd	0,54	0,13	0,57	0,16	0,77	0,21	0,75
95 % CI de	0,43	nd	0,43	0,78	0,18	0,70	0,35	0,45	0,32
OR Cuart 4	4,7	nd	4,9	7,3	23	8,4	4,1	38	4,9

Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	2,76	7,45	2,76	9,69	2,76	3,39
D.E.	16,1	29,1	16,1	22,8	16,1	12,5
p (prueba de la t)		0,10		0,0053		0,84
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	143	214	101	214	61,9
n (Muestra)	694	37	694	48	694	28
n (Paciente)	281	37	281	48	281	28

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	2,95	11,8	2,95	18,4	2,95	9,44
D.E.	17,0	35,5	17,0	41,2	17,0	25,2
p (prueba de la t)		0,13		0,0017		0,18
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	241	106	241	143	241	86,2
n (Muestra)	904	9	904	13	904	13
n (Paciente)	337	9	337	13	337	13

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	2,93	4,84	2,93	10,6	2,93	3,80
D.E.	17,1	24,5	17,1	24,0	17,1	13,2
p (prueba de la t)		0,53		0,0058		0,80
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	143	214	101	214	61,9
n (Muestra)	584	35	584	43	584	25
n (Paciente)	209	35	209	43	209	25

5

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo

ES 2 585 184 T3

ABC	0,51	0,52	0,50	0,61	0,62	0,62	0,52	0,54	0,53
EE	0,049	0,098	0,050	0,044	0,084	0,047	0,056	0,083	0,060
p	0,86	0,81	0,95	0,012	0,15	0,012	0,73	0,59	0,65
n. Cohorte 1	694	904	584	694	904	584	694	904	584
n. Cohorte 2	37	9	35	48	13	43	28	13	25
Corte 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 2	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 2	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 3	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 3	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 4	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 4	8 %	11 %	6 %	29 %	31 %	30 %	11 %	15 %	12 %
Espec 4	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %
Corte 5	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 5	8 %	11 %	6 %	29 %	31 %	30 %	11 %	15 %	12 %
Espec 5	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %
Corte 6	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 6	8 %	11 %	6 %	29 %	31 %	30 %	11 %	15 %	12 %
Espec 6	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %	93 %
OR Cuart 2	>42	>8,3	0	>41	>9,4	35	>29	>12	>26
Valor p	<2,6E-4	<0,047	nc	<2,6E-4	<0,035	5,1E-4	<0,0010	<0,020	<0,0016
95 % CI de	>5,6	>1,0	nc	>5,6	>1,2	4,7	>3,9	>1,5	>3,4
OR Cuart 2	nc	nc	nc	nc	nc	260	nc	nc	nc
OR Cuart 3	>0	>0	21	>0	>0	0	>0	>0	>0
Valor p	<nc	<nc	4,1E-5	<nc	<nc	nc	<nc	<nc	<nc
95 % CI de	>nc	>nc	4,9	>nc	>nc	nc	>nc	>nc	>nc
OR Cuart 3	nc	nc	88	nc	nc	nc	nc	nc	nc
OR Cuart 4	>3,0	>1,0	0	>15	>4,1	14	>3,0	>2,0	>3,0
Valor p	<0,34	<1,0	nc	<0,0092	<0,21	0,012	<0,34	<0,57	<0,34
95 % CI de	>0,31	>0,062	nc	>2,0	>0,45	1,8	>0,31	>0,18	>0,31
OR Cuart 4	nc	nc	nc	nc	nc	110	nc	nc	nc

Quimiocina con motivo C-X-C 6

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	13,9	34,6	13,9	41,8	13,9	13,0
Promedio	35,3	102	35,3	102	35,3	26,7
D.E.	119	279	119	172	119	35,5
p (prueba de la t)		0,0028		3,3E-4		0,70
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2500	1450	2500	769	2500	140
n (Muestra)	693	37	693	48	693	28
n (Paciente)	281	37	281	48	281	28

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	15,6	66,7	15,6	51,3	15,6	15,0
Promedio	38,5	239	38,5	168	38,5	97,8
D.E.	114	466	114	300	114	209
p (prueba de la t)		9,4E-7		9,5E-5		0,066
Mín	1,00E-9	4,70	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	0,641
Máx	2500	1450	2500	955	2500	769
n (Muestra)	902	9	902	13	902	13
n (Paciente)	337	9	337	13	337	13

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	14,9	28,4	14,9	40,8	14,9	21,2
Promedio	37,4	104	37,4	106	37,4	30,0
D.E.	128	287	128	180	128	37,1
p (prueba de la t)		0,0067		1,0E-3		0,77
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,65	1,00E-9	1,00E-9

ES 2 585 184 T3

Máx	2500	1450	2500	769	2500	140
n (Muestra)	583	35	583	43	583	25
n (Paciente)	209	35	209	43	209	25

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,64	0,75	0,63	0,72	0,70	0,71	0,49	0,53	0,52
EE	0,050	0,095	0,052	0,043	0,082	0,045	0,056	0,082	0,060
p	0,0042	0,0078	0,016	4,3E-7	0,017	3,1E-6	0,90	0,71	0,77
n. Cohorte 1	693	902	583	693	902	583	693	902	583
n. Cohorte 2	37	9	35	48	13	43	28	13	25
Corte 1	14,8	25,3	14,8	22,7	22,0	22,7	4,83	5,34	5,40
Sens 1	70 %	78 %	71 %	71 %	77 %	72 %	71 %	77 %	72 %
Espec 1	53 %	64 %	50 %	67 %	60 %	65 %	21 %	21 %	22 %
Corte 2	7,91	7,91	11,8	9,65	6,00	9,65	3,84	4,01	4,82
Sens 2	81 %	89 %	80 %	81 %	85 %	81 %	82 %	85 %	80 %
Espec 2	34 %	30 %	40 %	39 %	23 %	35 %	18 %	16 %	18 %
Corte 3	3,84	4,67	3,83	7,26	3,84	8,50	0,534	2,81	0,506
Sens 3	92 %	100 %	91 %	92 %	92 %	91 %	93 %	92 %	92 %
Espec 3	18 %	18 %	16 %	30 %	15 %	33 %	5 %	12 %	4 %
Corte 4	26,1	29,5	27,3	26,1	29,5	27,3	26,1	29,5	27,3
Sens 4	54 %	67 %	51 %	58 %	69 %	58 %	36 %	38 %	36 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	35,9	41,2	36,6	35,9	41,2	36,6	35,9	41,2	36,6
Sens 5	46 %	67 %	40 %	54 %	62 %	53 %	29 %	38 %	32 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	58,1	64,7	60,3	58,1	64,7	60,3	58,1	64,7	60,3
Sens 6	22 %	56 %	17 %	38 %	31 %	37 %	7 %	31 %	12 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	0,82	1,00	1,2	3,1	0	12	0,55	0,39	0,49
Valor p	0,75	1,00	0,77	0,093	nc	0,019	0,29	0,27	0,25
95 % CI de	0,25	0,062	0,36	0,83	nc	1,5	0,18	0,075	0,14
OR Cuart 2	2,7	16	4,0	12	nc	92	1,7	2,0	1,7
OR Cuart 3	1,2	1,00	1,4	3,1	0,66	7,3	0,43	0,20	0,49
Valor p	0,78	1,00	0,56	0,093	0,65	0,065	0,17	0,14	0,25
95 % CI de	0,39	0,062	0,44	0,83	0,11	0,89	0,13	0,023	0,14
OR Cuart 3	3,6	16	4,6	12	4,0	60	1,4	1,7	1,7
OR Cuart 4	3,4	6,1	3,7	10	2,7	28	1,1	1,00	1,1
Valor p	0,011	0,095	0,013	1,6E-4	0,14	0,0012	0,80	0,99	0,80
95 % CI de	1,3	0,73	1,3	3,1	0,71	3,7	0,45	0,28	0,43
OR Cuart 4	8,7	51	10	35	10	210	2,8	3,5	3,0

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,91	4,90	2,91	4,98	2,91	3,79
Promedio	6,32	5,78	6,32	7,80	6,32	4,26
D.E.	14,6	4,33	14,6	6,92	14,6	3,96
p (prueba de la t)		0,85		0,56		0,56
Mín	0,00408	0,423	0,00408	0,262	0,00408	0,00408
Máx	249	16,3	249	24,9	249	11,9
n (Muestra)	421	25	421	33	421	17
n (Paciente)	165	25	165	33	165	17

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	3,24	4,20	3,24	6,27
Promedio	nd	nd	6,60	9,15	6,60	6,89
D.E.	nd	nd	13,7	8,82	13,7	6,55
p (prueba de la t)	nd	nd		0,60		0,96
Mín	nd	nd	0,00408	2,19	0,00408	0,00408
Máx	nd	nd	249	24,9	249	19,4
n (Muestra)	nd	nd	511	8	511	7
n (Paciente)	nd	nd	198	8	198	7

ES 2 585 184 T3

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2,79	5,21	2,79	4,98	2,79	3,79
Promedio	6,14	6,06	6,14	7,51	6,14	4,39
D.E.	15,3	4,18	15,3	6,49	15,3	3,79
p (prueba de la t)		0,98		0,63		0,64
Mín	0,00408	0,550	0,00408	0,262	0,00408	0,517
Máx	249	16,3	249	19,4	249	11,9
n (Muestra)	357	25	357	29	357	17
n (Paciente)	135	25	135	29	135	17

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,60	nd	0,64	0,63	0,65	0,63	0,48	0,58	0,51
EE	0,061	nd	0,061	0,054	0,11	0,057	0,072	0,11	0,072
p	0,100	nd	0,022	0,015	0,16	0,028	0,79	0,48	0,84
n. Cohorte 1	421	nd	357	421	511	357	421	511	357
n. Cohorte 2	25	nd	25	33	8	29	17	7	17
Corte 1	3,28	nd	4,12	2,73	3,00	2,73	1,04	3,28	1,28
Sens 1	72 %	nd	72 %	73 %	75 %	72 %	71 %	71 %	71 %
Espec 1	53 %	nd	63 %	48 %	48 %	50 %	22 %	50 %	28 %
Corte 2	2,54	nd	3,28	2,16	2,42	1,43	0,837	1,81	0,906
Sens 2	80 %	nd	80 %	82 %	88 %	83 %	82 %	86 %	82 %
Espec 2	47 %	nd	55 %	42 %	42 %	32 %	18 %	36 %	19 %
Corte 3	0,762	nd	0,940	1,32	2,16	0,539	0,513	0	0,760
Sens 3	92 %	nd	92 %	91 %	100 %	93 %	94 %	100 %	94 %
Espec 3	17 %	nd	19 %	30 %	39 %	11 %	11 %	0 %	16 %
Corte 4	5,99	nd	5,61	5,99	6,42	5,61	5,99	6,42	5,61
Sens 4	36 %	nd	48 %	45 %	38 %	48 %	29 %	43 %	24 %
Espec 4	70 %	nd	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	8,32	nd	8,12	8,32	9,31	8,12	8,32	9,31	8,12
Sens 5	16 %	nd	20 %	36 %	38 %	41 %	18 %	29 %	18 %
Espec 5	80 %	nd	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	13,6	nd	12,2	13,6	14,8	12,2	13,6	14,8	12,2
Sens 6	8 %	nd	12 %	21 %	25 %	28 %	0 %	14 %	0 %
Espec 6	90 %	nd	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	0,74	nd	0,65	3,1	>4,1	1,5	1,3	0,99	0,58
Valor p	0,69	nd	0,64	0,092	<0,21	0,53	0,72	1,00	0,47
95 % CI de	0,16	nd	0,11	0,83	>0,45	0,41	0,33	0,061	0,13
OR Cuart 2	3,4	nd	4,0	12	nc	5,6	4,9	16	2,5
OR Cuart 3	2,6	nd	4,4	2,4	>1,0	1,5	0,49	3,0	1,0
Valor p	0,11	nd	0,025	0,21	<1,0	0,52	0,42	0,34	1,0
95 % CI de	0,80	nd	1,2	0,61	>0,062	0,42	0,088	0,31	0,28
OR Cuart 3	8,7	nd	16	9,6	nc	5,6	2,7	30	3,6
OR Cuart 4	2,1	nd	2,8	5,1	>3,0	3,6	1,5	2,0	0,78
Valor p	0,25	nd	0,14	0,012	<0,34	0,032	0,51	0,57	0,72
95 % CI de	0,60	nd	0,72	1,4	>0,31	1,1	0,42	0,18	0,20
OR Cuart 4	7,0	nd	11	18	nc	11	5,6	22	3,0

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	49,6	73,9	49,6	121	49,6	76,1
Promedio	70,0	177	70,0	203	70,0	114
D.E.	68,7	304	68,7	224	68,7	96,5
p (prueba de la t)		5,5E-11		5,8E-23		0,0012
Mín	1,00E-9	10,3	1,00E-9	13,1	1,00E-9	8,47
Máx	533	1830	533	1250	533	382
n (Muestra)	691	37	691	48	691	28
n (Paciente)	280	37	280	48	280	28

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	52,7	195	52,7	204	52,7	89,5
Promedio	79,1	241	79,1	343	79,1	160
D.E.	90,5	170	90,5	473	90,5	144

ES 2 585 184 T3

p (prueba de la t)		1,5E-7		1,1E-18		0,0016
Mín	1,00E-9	54,6	1,00E-9	17,1	1,00E-9	26,6
Máx	1250	594	1250	1830	1250	458
n (Muestra)	900	9	900	13	900	13
n (Paciente)	336	9	336	13	336	13

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	50,1	73,9	50,1	119	50,1	85,5
Promedio	71,2	173	71,2	202	71,2	122
D.E.	70,0	311	70,0	230	70,0	97,4
p (prueba de la t)		9,2E-9		7,8E-19		5,1E-4
Mín	1,00E-9	10,3	1,00E-9	13,1	1,00E-9	8,47
Máx	533	1830	533	1250	533	382
n (Muestra)	581	35	581	43	581	25
n (Paciente)	208	35	208	43	208	25

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,69	0,86	0,67	0,78	0,82	0,77	0,65	0,72	0,68
EE	0,049	0,079	0,051	0,040	0,072	0,043	0,057	0,081	0,060
p	1,1E-4	6,1E-6	9,0E-4	2,2E-12	1,2E-5	5,3E-10	0,0088	0,0063	0,0035
n. Cohorte 1	691	900	581	691	900	581	691	900	581
n. Cohorte 2	37	9	35	48	13	43	28	13	25
Corte 1	57,5	133	55,1	83,2	85,6	79,0	51,2	69,9	51,8
Sens 1	70 %	78 %	71 %	71 %	77 %	72 %	71 %	77 %	72 %
Espec 1	58 %	85 %	55 %	73 %	72 %	71 %	51 %	64 %	52 %
Corte 2	46,5	68,6	39,6	65,8	73,9	65,8	34,6	54,9	47,0
Sens 2	81 %	89 %	80 %	81 %	85 %	81 %	82 %	85 %	80 %
Espec 2	47 %	62 %	38 %	63 %	67 %	63 %	33 %	52 %	47 %
Corte 3	33,6	54,4	33,2	41,6	62,3	41,6	26,4	34,7	28,2
Sens 3	92 %	100 %	91 %	92 %	92 %	91 %	93 %	92 %	92 %
Espec 3	32 %	52 %	30 %	41 %	58 %	40 %	26 %	31 %	27 %
Corte 4	76,2	82,2	77,2	76,2	82,2	77,2	76,2	82,2	77,2
Sens 4	49 %	78 %	49 %	73 %	77 %	72 %	50 %	54 %	52 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	99,9	112	99,6	99,9	112	99,6	99,9	112	99,6
Sens 5	49 %	78 %	46 %	65 %	69 %	63 %	36 %	38 %	44 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	146	163	147	146	163	147	146	163	147
Sens 6	41 %	56 %	37 %	40 %	54 %	37 %	29 %	38 %	32 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	2,0	>0	2,4	1,7	0	1,0	3,1	1,0	2,5
Valor p	0,32	<nc	0,21	0,48	nc	1,0	0,18	1,0	0,27
95 % CI de	0,50	>nc	0,61	0,39	nc	0,25	0,61	0,062	0,48
OR Cuart 2	8,3	nc	9,4	7,1	nc	4,1	15	16	13
OR Cuart 3	3,5	>2,0	2,8	2,7	3,0	1,8	4,1	5,1	3,1
Valor p	0,062	<0,57	0,14	0,14	0,34	0,36	0,076	0,14	0,17
95 % CI de	0,94	>0,18	0,72	0,71	0,31	0,51	0,86	0,59	0,61
OR Cuart 3	13	nc	11	10	29	6,2	20	44	16
OR Cuart 4	6,5	>7,2	6,2	13	9,3	8,3	6,3	6,1	6,4
Valor p	0,0030	<0,066	0,0040	3,6E-5	0,035	1,1E-4	0,017	0,095	0,016
95 % CI de	1,9	>0,88	1,8	3,8	1,2	2,8	1,4	0,73	1,4
OR Cuart 4	23	nc	22	42	74	24	29	51	29

5 Tabla 3: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de orina obtenidas en el plazo de 12 horas de alcanzar el período R de la cohorte 1 (pacientes que alcanzaron, pero no evolucionaron más allá, período RIFLE R) y de la cohorte 2 (pacientes que alcanzaron el período RIFLE I o F).

Factor de coagulación VII

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	4,15	4,98	1,42	2,19	5,74	6,35
Promedio	5,72	6,64	3,27	4,92	6,37	8,23
D.E.	5,41	6,33	3,88	5,72	5,35	6,91
p (prueba de la t)		0,52		0,41		0,28

ES 2 585 184 T3

Mín	0,00408	0,535	0,00408	0,842	0,409	0,423
Máx	20,4	19,1	14,7	16,8	20,4	19,1
n (Muestra)	52	23	18	7	43	16
n (Paciente)	52	23	18	7	43	16

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,53	0,60	0,56
EE	0,073	0,13	0,086
p	0,66	0,43	0,48
n. Cohorte 1	52	18	43
n. Cohorte 2	23	7	16
Corte 1	1,45	1,45	2,87
Sens 1	74 %	71 %	75 %
Espec 1	31 %	56 %	37 %
Corte 2	0,842	0,842	1,68
Sens 2	83 %	86 %	81 %
Espec 2	15 %	22 %	26 %
Corte 3	0,837	0,536	0,423
Sens 3	91 %	100 %	94 %
Espec 3	15 %	22 %	2 %
Corte 4	8,08	4,03	8,49
Sens 4	30 %	43 %	38 %
Espec 4	71 %	72 %	72 %
Corte 5	10,3	6,57	10,9
Sens 5	26 %	29 %	38 %
Espec 5	81 %	83 %	81 %
Corte 6	13,9	8,82	13,9
Sens 6	17 %	14 %	25 %
Espec 6	90 %	94 %	91 %
OR Cuart 2	0,93	0	1,8
Valor p	0,92	nc	0,48
95 % CI de	0,22	nc	0,35
OR Cuart 3	4,0	nc	9,7
Valor p	1,5	1,0	0,56
95 % CI de	0,56	1,0	0,57
OR Cuart 4	0,38	0,091	0,079
Valor p	6,1	11	4,0
95 % CI de	1,2	1,5	2,4
OR Cuart 3	0,80	0,73	0,29
Valor p	0,29	0,16	0,47
95 % CI de	4,9	14	13
OR Cuart 4			

Tabla 4: Comparación de los niveles de marcadores máximos en muestras de orina obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0) y los niveles máximos en muestras de orina obtenidas de sujetos entre la inclusión en el estudio clínico y 0, 24 horas, y 48 horas antes de alcanzar el período F en la cohorte 2.

5

Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	16,8	92,7	16,8	75,2	16,8	91,1
Promedio	221	364	221	349	221	72,0
D.E.	1220	831	1220	835	1220	41,9
p (prueba de la t)		0,69		0,72		0,75
Mín	1,00E-9	6,68	1,00E-9	6,68	1,00E-9	16,2
Máx	11900	2940	11900	2940	11900	125
n (Muestra)	99	12	99	12	99	7
n (Paciente)	99	12	99	12	99	7

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	24,5	95,3	24,5	72,2	nd	nd
Promedio	230	184	230	155	nd	nd
D.E.	1020	235	1020	242	nd	nd
p (prueba de la t)		0,91		0,86	nd	nd

ES 2 585 184 T3

Mín	1,00E-9	6,68	1,00E-9	6,68	nd	nd
Máx	11900	645	11900	645	nd	nd
n (Muestra)	159	6	159	6	nd	nd
n (Paciente)	159	6	159	6	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	18,5	96,9	18,5	96,9	18,5	76,8
Promedio	263	501	263	501	263	68,8
D.E.	1310	1010	1310	1010	1310	45,0
p (prueba de la t)		0,62		0,62		0,72
Mín	1,00E-9	18,6	1,00E-9	18,6	1,00E-9	16,2
Máx	11900	2940	11900	2940	11900	125
n (Muestra)	85	8	85	8	85	6
n (Paciente)	85	8	85	8	85	6

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,75	0,69	0,76	0,73	0,64	0,76	0,73	nd	0,68
EE	0,085	0,12	0,10	0,086	0,12	0,10	0,11	nd	0,12
p	0,0038	0,13	0,012	0,0079	0,25	0,012	0,036	nd	0,15
n. Cohorte 1	99	159	85	99	159	85	99	nd	85
n. Cohorte 2	12	6	8	12	6	8	7	nd	6
Corte 1	50,1	50,8	57,4	33,3	33,3	57,4	57,4	nd	18,5
Sens 1	75 %	83 %	75 %	75 %	83 %	75 %	71 %	nd	83 %
Espec 1	73 %	65 %	72 %	69 %	59 %	72 %	75 %	nd	51 %
Corte 2	20,4	50,8	19,7	20,4	33,3	19,7	18,5	nd	18,5
Sens 2	83 %	83 %	88 %	83 %	83 %	88 %	86 %	nd	83 %
Espec 2	57 %	65 %	53 %	57 %	59 %	53 %	54 %	nd	51 %
Corte 3	18,5	6,42	18,5	18,5	6,42	18,5	16,1	nd	15,3
Sens 3	92 %	100 %	100 %	92 %	100 %	100 %	100 %	nd	100 %
Espec 3	54 %	18 %	51 %	54 %	18 %	51 %	49 %	nd	46 %
Corte 4	43,0	66,9	55,3	43,0	66,9	55,3	43,0	nd	55,3
Sens 4	75 %	67 %	75 %	67 %	50 %	75 %	71 %	nd	67 %
Espec 4	71 %	70 %	71 %	71 %	70 %	71 %	71 %	nd	71 %
Corte 5	76,6	125	114	76,6	125	114	76,6	nd	114
Sens 5	58 %	33 %	38 %	50 %	17 %	38 %	57 %	nd	17 %
Espec 5	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	nd	80 %
Corte 6	227	396	504	227	396	504	227	nd	504
Sens 6	17 %	17 %	25 %	17 %	17 %	25 %	0 %	nd	0 %
Espec 6	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	91 %	nd	91 %
OR Cuart 2	0,96	0	>1,0	0,96	0	>1,0	>1,0	nd	>2,1
Valor p	0,98	nc	<0,98	0,98	nc	<0,98	<1,0	nd	<0,56
95 % CI de	0,057	nc	>0,062	0,057	nc	>0,062	>0,059	nd	>0,18
OR Cuart 2	16	nc	nc	16	nc	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 3	3,1	2,1	>2,2	4,3	2,1	>2,2	>2,2	nd	>1,0
Valor p	0,34	0,56	<0,53	0,20	0,56	<0,53	<0,54	nd	<1,0
95 % CI de	0,30	0,18	>0,18	0,45	0,18	>0,18	>0,18	nd	>0,059
OR Cuart 3	32	24	nc	42	24	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 4	8,7	3,1	>6,1	7,1	3,1	>6,1	>4,5	nd	>3,3
Valor p	0,051	0,34	<0,11	0,080	0,34	<0,11	<0,19	nd	<0,32
95 % CI de	0,99	0,31	>0,65	0,79	0,31	>0,65	>0,47	nd	>0,32
OR Cuart 4	76	31	nc	63	31	nc	nc	nd	nc

Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	3,50	22,9	3,50	20,2	3,50	11,9
D.E.	19,2	39,5	19,2	32,1	19,2	20,8
p (prueba de la t)		1,6E-4		5,8E-4		0,16
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	143	214	101	214	64,7
n (Muestra)	190	21	190	21	190	11
n (Paciente)	190	21	190	21	190	11

ES 2 585 184 T3

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	5,03	18,9	5,03	9,33	5,03	1,17
D.E.	21,5	33,8	21,5	18,1	21,5	2,87
p (prueba de la t)		0,041		0,51		0,66
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	106	214	55,1	214	7,03
n (Muestra)	297	11	297	11	297	6
n (Paciente)	297	11	297	11	297	6

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	7,03	1,00E-9	7,03	1,00E-9	7,03
Promedio	4,07	29,4	4,07	25,6	4,07	14,6
D.E.	21,9	44,8	21,9	36,0	21,9	22,2
p (prueba de la t)		2,7E-4		1,0E-3		0,17
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	214	143	214	101	214	64,7
n (Muestra)	136	15	136	15	136	9
n (Paciente)	136	15	136	15	136	9

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,69	0,67	0,72	0,69	0,62	0,72	0,68	0,51	0,73
EE	0,066	0,091	0,077	0,067	0,092	0,077	0,091	0,12	0,098
p	0,0034	0,067	0,0038	0,0035	0,20	0,0039	0,050	0,91	0,021
n. Cohorte 1	190	297	136	190	297	136	190	297	136
n. Cohorte 2	21	11	15	21	11	15	11	6	9
Corte 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 2	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 2	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 3	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 3	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 4	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 4	48 %	45 %	53 %	48 %	36 %	53 %	45 %	17 %	56 %
Espec 4	90 %	88 %	90 %	90 %	88 %	90 %	90 %	88 %	90 %
Corte 5	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Sens 5	48 %	45 %	53 %	48 %	36 %	53 %	45 %	17 %	56 %
Espec 5	90 %	88 %	90 %	90 %	88 %	90 %	90 %	88 %	90 %
Corte 6	1,00E-9	7,03	4,08	1,00E-9	7,03	4,08	1,00E-9	7,03	4,08
Sens 6	48 %	27 %	53 %	48 %	18 %	53 %	45 %	0 %	56 %
Espec 6	90 %	92 %	90 %	90 %	92 %	90 %	90 %	92 %	90 %
OR Cuart 2	12	5,3	>8,4	12	6,4	>8,4	5,4	4,1	>4,5
Valor p	0,021	0,13	<0,053	0,021	0,089	<0,053	0,13	0,21	<0,19
95 % CI de	1,5	0,60	>0,97	1,5	0,75	>0,97	0,61	0,45	>0,48
OR Cuart 2	96	46	nc	96	55	nc	48	38	nc
OR Cuart 3	0	0	>0	0	0	>0	0	0	>0
Valor p	nc	nc	<nc	nc	nc	<nc	nc	nc	<nc
95 % CI de	nc	nc	>nc	nc	nc	>nc	nc	nc	>nc
OR Cuart 3	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
OR Cuart 4	12	5,3	>9,9	12	4,2	>9,9	5,3	0,99	>5,6
Valor p	0,021	0,13	<0,036	0,021	0,21	<0,036	0,13	0,99	<0,12
95 % CI de	1,5	0,60	>1,2	1,5	0,45	>1,2	0,60	0,061	>0,62
OR Cuart 4	96	46	nc	96	38	nc	47	16	nc

Quimiocina con motivo C-X-C 6

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	14,8	61,3	14,8	51,3	14,8	37,9
Promedio	34,0	241	34,0	163	34,0	64,9
D.E.	74,0	382	74,0	232	74,0	66,9

ES 2 585 184 T3

p (prueba de la t)		4,8E-10		7,8E-8		0,18
Mín	1,00E-9	5,30	1,00E-9	1,62	1,00E-9	8,72
Máx	593	1450	593	769	593	172
n (Muestra)	190	21	190	21	190	11
n (Paciente)	190	21	190	21	190	11

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,0	53,8	21,0	51,3	21,0	52,6
Promedio	57,2	253	57,2	171	57,2	182
D.E.	172	452	172	282	172	292
p (prueba de la t)		7,5E-4		0,036		0,083
Mín	1,00E-9	5,30	1,00E-9	1,62	1,00E-9	17,6
Máx	2500	1450	2500	769	2500	769
n (Muestra)	297	11	297	11	297	6
n (Paciente)	297	11	297	11	297	6

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	17,8	163	17,8	114	17,8	24,7
Promedio	36,8	323	36,8	216	36,8	69,1
D.E.	76,2	428	76,2	256	76,2	74,0
p (prueba de la t)		7,5E-11		6,3E-9		0,22
Mín	1,00E-9	9,04	1,00E-9	9,04	1,00E-9	8,72
Máx	593	1450	593	769	593	172
n (Muestra)	136	15	136	15	136	9
n (Paciente)	136	15	136	15	136	9

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,79	0,71	0,82	0,77	0,67	0,81	0,71	0,77	0,65
EE	0,060	0,089	0,068	0,062	0,091	0,069	0,090	0,11	0,10
p	1,3E-6	0,017	2,7E-6	1,8E-5	0,066	5,7E-6	0,018	0,016	0,14
n. Cohorte 1	190	297	136	190	297	136	190	297	136
n. Cohorte 2	21	11	15	21	11	15	11	6	9
Corte 1	33,0	33,0	47,5	24,0	22,0	47,5	17,6	37,6	14,3
Sens 1	71 %	73 %	73 %	71 %	73 %	73 %	73 %	83 %	78 %
Espec 1	75 %	64 %	82 %	66 %	53 %	82 %	56 %	69 %	43 %
Corte 2	17,6	17,6	23,5	17,6	17,6	23,5	14,3	37,6	9,02
Sens 2	81 %	82 %	80 %	81 %	82 %	80 %	82 %	83 %	89 %
Espec 2	56 %	45 %	61 %	56 %	45 %	61 %	49 %	69 %	30 %
Corte 3	11,5	11,5	11,9	11,5	11,5	11,9	9,03	17,6	8,41
Sens 3	90 %	91 %	93 %	90 %	91 %	93 %	91 %	100 %	100 %
Espec 3	43 %	32 %	38 %	43 %	32 %	38 %	36 %	45 %	29 %
Corte 4	27,0	38,6	30,7	27,0	38,6	30,7	27,0	38,6	30,7
Sens 4	71 %	64 %	73 %	67 %	55 %	73 %	55 %	67 %	44 %
Espec 4	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %
Corte 5	39,8	53,3	39,8	39,8	53,3	39,8	39,8	53,3	39,8
Sens 5	67 %	55 %	73 %	62 %	45 %	73 %	45 %	50 %	44 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	57,9	111	68,0	57,9	111	68,0	57,9	111	68,0
Sens 6	52 %	36 %	60 %	43 %	27 %	60 %	27 %	33 %	33 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	3,1	2,0	>3,2	3,1	2,0	>3,2	>3,2	>1,0	>4,5
Valor p	0,34	0,57	<0,33	0,34	0,57	<0,33	<0,32	<1,0	<0,19
95 % CI de	0,31	0,18	>0,31	0,31	0,18	>0,31	>0,32	>0,061	>0,48
OR Cuart 2	30	23	nc	30	23	nc	nc	nc	nc
OR Cuart 3	3,1	2,0	>1,0	4,2	2,0	>1,0	>2,1	>1,0	>1,0
Valor p	0,34	0,57	<1,0	0,21	0,57	<1,0	<0,55	<1,0	<0,98
95 % CI de	0,31	0,18	>0,060	0,45	0,18	>0,060	>0,18	>0,061	>0,062
OR Cuart 3	30	23	nc	39	23	nc	nc	nc	nc
OR Cuart 4	18	6,4	>15	17	6,4	>15	>6,7	>4,2	>4,4
Valor p	0,0059	0,089	<0,012	0,0080	0,089	<0,012	<0,084	<0,21	<0,20
95 % CI de	2,3	0,75	>1,8	2,1	0,75	>1,8	>0,77	>0,45	>0,46
OR Cuart 4	150	55	nc	130	55	nc	nc	nc	nc

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	4,12	7,44	4,12	7,41	4,12	5,89
Promedio	8,33	12,6	8,33	10,3	8,33	8,14
D.E.	12,0	12,2	12,0	8,04	12,0	7,18
p (prueba de la t)		0,19		0,55		0,96
Mín	0,00408	0,491	0,00408	0,348	0,00408	3,18
Máx	65,5	48,8	65,5	24,9	65,5	24,8
n (Muestra)	103	16	103	15	103	8
n (Paciente)	103	16	103	15	103	8

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	5,99	13,4	5,99	13,2	nd	nd
Promedio	10,7	17,2	10,7	13,4	nd	nd
D.E.	21,3	15,8	21,3	9,62	nd	nd
p (prueba de la t)		0,40		0,72	nd	nd
Mín	0,00408	0,491	0,00408	0,348	nd	nd
Máx	249	48,8	249	24,9	nd	nd
n (Muestra)	170	8	170	8	nd	nd
n (Paciente)	170	8	170	8	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,83	7,44	3,83	7,41	3,83	4,54
Promedio	7,81	9,13	7,81	8,15	7,81	5,64
D.E.	11,9	5,61	11,9	5,33	11,9	2,93
p (prueba de la t)		0,73		0,93		0,66
Mín	0,00408	3,48	0,00408	3,18	0,00408	3,18
Máx	65,5	19,4	65,5	19,4	65,5	10,7
n (Muestra)	87	10	87	9	87	6
n (Paciente)	87	10	87	9	87	6

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,68	0,67	0,70	0,65	0,65	0,66	0,62	nd	0,58
EE	0,078	0,11	0,096	0,081	0,11	0,10	0,11	nd	0,13
p	0,020	0,12	0,039	0,063	0,16	0,12	0,29	nd	0,51
n. Cohorte 1	103	170	87	103	170	87	103	nd	87
n. Cohorte 2	16	8	10	15	8	9	8	nd	6
Corte 1	5,28	6,42	5,28	5,28	6,42	3,72	3,72	nd	3,31
Sens 1	75 %	75 %	70 %	73 %	75 %	78 %	75 %	nd	83 %
Espec 1	57 %	54 %	61 %	57 %	54 %	49 %	48 %	nd	46 %
Corte 2	4,32	5,29	4,32	3,72	5,29	3,31	3,31	nd	3,31
Sens 2	81 %	88 %	80 %	80 %	88 %	89 %	88 %	nd	83 %
Espec 2	53 %	46 %	56 %	48 %	46 %	46 %	43 %	nd	46 %
Corte 3	3,31	0,435	3,72	3,07	0,313	3,07	3,07	nd	3,07
Sens 3	94 %	100 %	90 %	93 %	100 %	100 %	100 %	nd	100 %
Espec 3	43 %	4 %	49 %	40 %	1 %	43 %	40 %	nd	43 %
Corte 4	7,83	10,3	7,42	7,83	10,3	7,42	7,83	nd	7,42
Sens 4	44 %	50 %	50 %	40 %	50 %	44 %	25 %	nd	17 %
Espec 4	71 %	71 %	70 %	71 %	71 %	70 %	71 %	nd	70 %
Corte 5	12,8	14,3	10,1	12,8	14,3	10,1	12,8	nd	10,1
Sens 5	31 %	50 %	40 %	27 %	50 %	33 %	12 %	nd	17 %
Espec 5	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	nd	80 %
Corte 6	19,4	21,0	17,3	19,4	21,0	17,3	19,4	nd	17,3
Sens 6	19 %	38 %	10 %	13 %	25 %	11 %	12 %	nd	0 %
Espec 6	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	nd	91 %
OR Cuart 2	3,1	0,98	>2,2	3,1	0,98	>3,4	>3,2	nd	>3,4
Valor p	0,34	0,99	<0,54	0,34	0,99	<0,30	<0,32	nd	<0,30
95 % CI de	0,30	0,059	>0,18	0,30	0,059	>0,33	>0,32	nd	>0,33
OR Cuart 2	32	16	nc	32	16	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 3	5,6	2,0	>4,8	5,8	2,0	>3,4	>3,2	nd	>2,2
Valor p	0,13	0,56	<0,18	0,12	0,56	<0,30	<0,32	nd	<0,53
95 % CI de	0,61	0,18	>0,50	0,64	0,18	>0,33	>0,32	nd	>0,18

ES 2 585 184 T3

OR Cuart 3	51	23	nc	53	23	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 4	8,5	4,2	>4,6	7,0	4,2	>3,4	>2,1	nd	>1,0
Valor p	0,053	0,21	<0,19	0,081	0,21	<0,30	<0,56	nd	<1,0
95 % CI de	0,98	0,45	>0,47	0,79	0,45	>0,33	>0,18	nd	>0,059
OR Cuart 4	74	39	nc	62	39	nc	nc	nd	nc

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	54,4	210	54,4	206	54,4	165
Promedio	77,4	379	77,4	297	77,4	173
D.E.	79,3	440	79,3	285	79,3	92,7
p (prueba de la t)		5,8E-15		1,8E-14		1,7E-4
Mín	1,93	27,2	1,93	23,1	1,93	53,6
Máx	533	1830	533	1250	533	382
n (Muestra)	190	21	190	21	190	11
n (Paciente)	190	21	190	21	190	11

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	74,0	210	74,0	206	74,0	208
Promedio	109	314	109	215	109	232
D.E.	119	320	119	153	119	141
p (prueba de la t)		5,7E-7		0,0044		0,013
Mín	1,93	27,2	1,93	23,1	1,93	53,6
Máx	1250	1120	1250	458	1250	458
n (Muestra)	296	11	296	11	296	6
n (Paciente)	296	11	296	11	296	6

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	61,2	247	61,2	247	61,2	165
Promedio	85,1	468	85,1	362	85,1	182
D.E.	81,9	490	81,9	308	81,9	93,3
p (prueba de la t)		5,3E-14		5,4E-14		8,9E-4
Mín	1,93	80,7	1,93	80,7	1,93	80,7
Máx	533	1830	533	1250	533	382
n (Muestra)	136	15	136	15	136	9
n (Paciente)	136	15	136	15	136	9

5

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,85	0,74	0,91	0,84	0,72	0,91	0,84	0,80	0,85
EE	0,054	0,087	0,051	0,055	0,089	0,052	0,076	0,11	0,082
p	1,2E-10	0,0065	1,3E-15	4,1E-10	0,013	2,9E-15	7,3E-6	0,0061	2,4E-5
n. Cohorte 1	190	296	136	190	296	136	190	296	136
n. Cohorte 2	21	11	15	21	11	15	11	6	9
Corte 1	145	145	163	140	140	163	103	145	103
Sens 1	71 %	73 %	73 %	71 %	73 %	73 %	73 %	83 %	78 %
Espec 1	89 %	78 %	90 %	88 %	77 %	90 %	77 %	78 %	73 %
Corte 2	103	53,2	145	103	53,2	145	100	145	100
Sens 2	81 %	82 %	80 %	81 %	82 %	80 %	82 %	83 %	89 %
Espec 2	77 %	36 %	87 %	77 %	36 %	87 %	75 %	78 %	71 %
Corte 3	53,2	39,0	103	53,2	39,0	103	76,5	53,2	76,4
Sens 3	90 %	91 %	93 %	90 %	91 %	93 %	91 %	100 %	100 %
Espec 3	49 %	24 %	73 %	49 %	24 %	73 %	65 %	36 %	59 %
Corte 4	91,1	114	99,6	91,1	114	99,6	91,1	114	99,6
Sens 4	81 %	73 %	93 %	81 %	73 %	93 %	82 %	83 %	89 %
Espec 4	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %
Corte 5	114	154	127	114	154	127	114	154	127
Sens 5	76 %	64 %	80 %	76 %	55 %	80 %	64 %	67 %	67 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	151	257	172	151	257	172	151	257	172
Sens 6	67 %	36 %	67 %	62 %	36 %	67 %	55 %	33 %	44 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %

ES 2 585 184 T3

OR Cuart 2	2,0	0,49	>0	2,0	0,49	>0	>1,0	>1,0	>0
Valor p	0,58	0,56	<nc	0,58	0,56	<nc	<0,99	<1,0	<nc
95 % CI de	0,18	0,043	>nc	0,18	0,043	>nc	>0,062	>0,061	>nc
OR Cuart 2	23	5,5	nc	23	5,5	nc	nc	nc	nc
OR Cuart 3	2,0	0	>3,2	2,0	0	>3,2	>3,2	>0	>3,3
Valor p	0,58	nc	<0,33	0,58	nc	<0,33	<0,32	<nc	<0,31
95 % CI de	0,18	nc	>0,31	0,18	nc	>0,31	>0,32	>nc	>0,32
OR Cuart 3	23	nc	nc	23	nc	nc	nc	nc	nc
OR Cuart 4	22	4,3	>17	22	4,3	>17	>8,0	>5,3	>7,0
Valor p	0,0033	0,072	<0,0081	0,0033	0,072	<0,0081	<0,057	<0,13	<0,080
95 % CI de	2,8	0,88	>2,1	2,8	0,88	>2,1	>0,94	>0,60	>0,79
OR Cuart 4	170	21	nc	170	21	nc	nc	nc	nc

Tabla 5: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de EDTA obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0) y en muestras de EDTA obtenidas de sujetos a las 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el período R, I o F en la cohorte 2.

5 Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,204	0,311	0,204	0,316	0,204	0,205
Promedio	0,320	0,631	0,320	0,804	0,320	0,486
D.E.	0,642	0,759	0,642	1,07	0,642	0,749
p (prueba de la t)		0,023		0,0019		0,27
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	5,30	2,79	5,30	5,26	5,30	2,83
n (Muestra)	81	37	81	45	81	26
n (Paciente)	74	37	74	45	74	26

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,244	0,333	0,244	0,695	0,244	0,228
Promedio	0,466	0,735	0,466	3,65	0,466	0,763
D.E.	0,757	0,824	0,757	10,9	0,757	1,08
p (prueba de la t)		0,24		6,4E-5		0,26
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	5,30	2,77	5,30	41,6	5,30	2,83
n (Muestra)	197	12	197	14	197	9
n (Paciente)	131	12	131	14	131	9

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,244	0,311	0,244	0,285	0,244	0,228
Promedio	0,484	0,563	0,484	0,738	0,484	0,334
D.E.	0,774	0,703	0,774	1,05	0,774	0,432
p (prueba de la t)		0,63		0,13		0,40
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	5,30	2,79	5,30	5,26	5,30	1,94
n (Muestra)	77	29	77	43	77	21
n (Paciente)	64	29	64	43	64	21

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,65	0,62	0,55	0,67	0,69	0,58	0,53	0,54	0,45
EE	0,056	0,089	0,064	0,052	0,081	0,055	0,066	0,10	0,072
p	0,0075	0,16	0,46	7,8E-4	0,018	0,16	0,62	0,69	0,48
n. Cohorte 1	81	197	77	81	197	77	81	197	77
n. Cohorte 2	37	12	29	45	14	43	26	9	21
Corte 1	0,204	0,204	0,134	0,204	0,244	0,182	0,0851	0,134	0,0842
Sens 1	70 %	75 %	72 %	71 %	71 %	72 %	73 %	78 %	71 %
Espec 1	53 %	43 %	29 %	53 %	52 %	39 %	28 %	30 %	22 %
Corte 2	0,124	0,198	0,0783	0,174	0,175	0,134	0,0291	0,124	0,0291
Sens 2	81 %	83 %	83 %	80 %	93 %	81 %	85 %	89 %	86 %
Espec 2	35 %	41 %	14 %	43 %	36 %	29 %	15 %	30 %	10 %

ES 2 585 184 T3

Corte 3	1,00E-9	0,124	0	0,00741	0,175	1,00E-9	0	0	1,00E-9
Sens 3	92 %	92 %	100 %	91 %	93 %	91 %	100 %	100 %	90 %
Espec 3	10 %	30 %	0 %	14 %	36 %	9 %	0 %	0 %	9 %
Corte 4	0,308	0,405	0,401	0,308	0,405	0,401	0,308	0,405	0,401
Sens 4	51 %	50 %	45 %	51 %	57 %	44 %	42 %	33 %	29 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	0,357	0,590	0,633	0,357	0,590	0,633	0,357	0,590	0,633
Sens 5	49 %	42 %	24 %	49 %	57 %	30 %	31 %	33 %	14 %
Espec 5	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %
Corte 6	0,614	0,944	1,27	0,614	0,944	1,27	0,614	0,944	1,27
Sens 6	27 %	33 %	14 %	40 %	29 %	19 %	19 %	22 %	5 %
Espec 6	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %
OR Cuart 2	1,2	4,2	0,78	1,9	3,1	1,8	0,78	4,2	1,8
Valor p	0,81	0,20	0,69	0,28	0,34	0,28	0,69	0,21	0,44
95 % CI de	0,34	0,46	0,22	0,59	0,31	0,62	0,22	0,45	0,43
OR Cuart 2	4,0	39	2,7	6,1	30	5,5	2,7	39	7,2
OR Cuart 3	1,5	2,0	1,0	1,7	2,0	1,4	0,47	1,0	1,3
Valor p	0,54	0,57	1,0	0,38	0,58	0,57	0,28	1,0	0,71
95 % CI de	0,43	0,18	0,29	0,52	0,18	0,45	0,12	0,061	0,31
OR Cuart 3	4,9	23	3,4	5,6	23	4,2	1,9	16	5,6
OR Cuart 4	4,4	5,3	1,4	6,9	9,1	2,1	1,4	3,1	1,8
Valor p	0,012	0,13	0,61	8,9E-4	0,041	0,18	0,61	0,34	0,44
95 % CI de	1,4	0,60	0,42	2,2	1,1	0,71	0,42	0,31	0,43
OR Cuart 4	14	47	4,4	22	75	6,2	4,4	30	7,2

Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,0	1,00E-9	21,0	22,6	21,0	49,4
Promedio	102	42,7	102	49,6	102	60,4
D.E.	364	79,8	364	72,1	364	63,8
p (prueba de la t)		0,39		0,41		0,64
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2520	361	2520	279	2520	284
n (Muestra)	52	29	52	34	52	18
n (Paciente)	50	29	50	34	50	18

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	8,21	54,8	8,21	44,2	8,21	54,3
Promedio	58,9	92,4	58,9	101	58,9	76,7
D.E.	235	121	235	180	235	87,9
p (prueba de la t)		0,66		0,47		0,83
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2520	361	2520	713	2520	284
n (Muestra)	132	10	132	17	132	8
n (Paciente)	100	10	100	17	100	8

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,0	1,00E-9	21,0	1,00E-9	21,0	38,0
Promedio	109	13,6	109	33,2	109	39,5
D.E.	362	21,9	362	48,9	362	35,5
p (prueba de la t)		0,21		0,26		0,49
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2520	62,8	2520	186	2520	96,3
n (Muestra)	53	23	53	30	53	13
n (Paciente)	46	23	46	30	46	13

5

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,44	0,63	0,32	0,49	0,59	0,43	0,64	0,71	0,54
EE	0,067	0,098	0,070	0,064	0,076	0,066	0,079	0,11	0,091
p	0,36	0,19	0,010	0,92	0,22	0,28	0,076	0,043	0,69
n. Cohorte 1	52	132	53	52	132	53	52	132	53

ES 2 585 184 T3

n. Cohorte 2	29	10	23	34	17	30	18	8	13
Corte 1	0	0	0	0	0	0	23,9	38,0	7,19
Sens 1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	72 %	75 %	77 %
Espec 1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	58 %	64 %	42 %
Corte 2	0	0	0	0	0	0	7,19	21,8	0
Sens 2	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	89 %	88 %	100 %
Espec 2	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	44 %	58 %	0 %
Corte 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sens 3	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Espec 3	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Corte 4	56,0	44,2	62,8	56,0	44,2	62,8	56,0	44,2	62,8
Sens 4	17 %	60 %	0 %	29 %	47 %	20 %	39 %	62 %	31 %
Espec 4	71 %	72 %	72 %	71 %	72 %	72 %	71 %	72 %	72 %
Corte 5	72,2	59,5	72,2	72,2	59,5	72,2	72,2	59,5	72,2
Sens 5	14 %	40 %	0 %	21 %	41 %	17 %	28 %	38 %	23 %
Espec 5	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %
Corte 6	105	92,0	105	105	92,0	105	105	92,0	105
Sens 6	10 %	40 %	0 %	15 %	24 %	13 %	6 %	12 %	0 %
Espec 6	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %
OR Cuart 2	1,3	0	3,0	0,60	>10	1,2	4,6	0	4,6
Valor p	0,66	nc	0,22	0,42	<0,033	0,74	0,20	nc	0,20
95 % CI de	0,36	nc	0,51	0,17	>1,2	0,34	0,46	nc	0,46
OR Cuart 2	5,0	nc	18	2,1	nc	4,6	46	nc	47
OR Cuart 3	2,0	0,23	9,4	1,0	>1,0	2,3	8,7	4,4	5,0
Valor p	0,28	0,20	0,010	1,0	<0,98	0,21	0,059	0,20	0,17
95 % CI de	0,56	0,024	1,7	0,31	>0,062	0,63	0,92	0,46	0,49
OR Cuart 3	7,5	2,2	53	3,3	nc	8,1	83	41	51
OR Cuart 4	1,3	1,2	3,9	0,60	>9,9	1,3	10	3,2	4,6
Valor p	0,66	0,76	0,13	0,42	<0,036	0,66	0,042	0,33	0,20
95 % CI de	0,36	0,31	0,68	0,17	>1,2	0,36	1,1	0,32	0,46
OR Cuart 4	5,0	5,1	23	2,1	nc	5,0	95	32	47

Quimiocina con motivo C-X-C 6

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	31,8	31,0	31,8	36,4	31,8	17,0
Promedio	49,0	49,8	49,0	51,5	49,0	32,9
D.E.	48,9	51,8	48,9	61,6	48,9	36,7
p (prueba de la t)		0,95		0,84		0,21
Mín	5,55	3,49	5,55	4,02	5,55	6,54
Máx	244	244	244	311	244	144
n (Muestra)	53	29	53	34	53	18
n (Paciente)	51	29	51	34	51	18

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	26,4	31,9	26,4	44,1	26,4	28,4
Promedio	45,1	46,7	45,1	70,0	45,1	47,5
D.E.	52,8	41,5	52,8	79,0	52,8	48,3
p (prueba de la t)		0,92		0,087		0,90
Mín	3,49	10,7	3,49	8,88	3,49	9,55
Máx	311	129	311	336	311	144
n (Muestra)	133	10	133	17	133	8
n (Paciente)	101	10	101	17	101	8

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	31,3	29,1	31,3	36,4	31,3	19,6
Promedio	45,1	46,5	45,1	52,1	45,1	25,7
D.E.	46,6	53,4	46,6	65,3	46,6	19,2
p (prueba de la t)		0,91		0,57		0,15
Mín	5,55	3,49	5,55	4,02	5,55	6,54
Máx	244	244	244	311	244	66,2
n (Muestra)	54	23	54	30	54	13
n (Paciente)	47	23	47	30	47	13

ES 2 585 184 T3

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,48	0,54	0,48	0,48	0,63	0,50	0,32	0,50	0,34
EE	0,067	0,097	0,073	0,064	0,076	0,066	0,078	0,11	0,090
p	0,79	0,70	0,75	0,81	0,076	0,96	0,024	0,98	0,081
n. Cohorte 1	53	133	54	53	133	54	53	133	54
n. Cohorte 2	29	10	23	34	17	30	18	8	13
Corte 1	17,6	26,2	14,8	17,9	31,5	17,6	12,2	13,9	10,7
Sens 1	72 %	70 %	74 %	71 %	71 %	70 %	72 %	75 %	77 %
Espec 1	26 %	50 %	15 %	26 %	56 %	28 %	8 %	20 %	11 %
Corte 2	11,0	13,1	10,7	15,6	17,9	13,4	9,82	11,5	9,82
Sens 2	83 %	80 %	83 %	82 %	82 %	80 %	83 %	88 %	85 %
Espec 2	8 %	16 %	11 %	11 %	34 %	13 %	8 %	14 %	9 %
Corte 3	8,88	10,7	6,26	6,68	9,95	6,68	8,88	8,88	8,88
Sens 3	93 %	90 %	91 %	91 %	94 %	90 %	94 %	100 %	92 %
Espec 3	8 %	14 %	2 %	2 %	11 %	2 %	8 %	11 %	9 %
Corte 4	46,9	43,7	43,7	46,9	43,7	43,7	46,9	43,7	43,7
Sens 4	34 %	30 %	30 %	32 %	53 %	37 %	22 %	38 %	15 %
Espec 4	72 %	71 %	70 %	72 %	71 %	70 %	72 %	71 %	70 %
Corte 5	56,7	60,9	54,5	56,7	60,9	54,5	56,7	60,9	54,5
Sens 5	31 %	30 %	26 %	26 %	41 %	23 %	22 %	25 %	15 %
Espec 5	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %	81 %	80 %	81 %
Corte 6	117	95,2	94,9	117	95,2	94,9	117	95,2	94,9
Sens 6	10 %	20 %	9 %	9 %	18 %	10 %	6 %	12 %	0 %
Espec 6	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %	91 %	91 %	90 %	91 %
OR Cuart 2	0,44	0,30	0,50	1,0	0,63	1,0	0,21	1,0	1,0
Valor p	0,23	0,31	0,34	1,0	0,62	1,0	0,18	0,98	1,0
95 % CI de	0,12	0,030	0,12	0,30	0,099	0,29	0,021	0,14	0,12
OR Cuart 2	1,7	3,1	2,1	3,3	4,0	3,5	2,1	7,7	8,1
OR Cuart 3	0,67	0,97	0,66	0,67	1,8	0,65	1,3	0,50	2,3
Valor p	0,53	0,97	0,56	0,53	0,46	0,51	0,70	0,58	0,38
95 % CI de	0,19	0,18	0,17	0,20	0,39	0,18	0,30	0,043	0,36
OR Cuart 3	2,3	5,2	2,6	2,3	8,0	2,4	6,1	5,8	15
OR Cuart 4	0,89	0,97	1,1	1,1	2,6	1,0	3,1	1,6	3,4
Valor p	0,85	0,97	0,90	0,90	0,20	1,0	0,13	0,62	0,19
95 % CI de	0,26	0,18	0,29	0,32	0,61	0,29	0,72	0,25	0,56
OR Cuart 4	3,1	5,2	4,0	3,6	11	3,5	13	10	21

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	312	313	312	280	312	290
Promedio	339	323	339	283	339	310
D.E.	159	179	159	165	159	165
p (prueba de la t)		0,52		0,017		0,37
Mín	2,08	22,9	2,08	12,2	2,08	66,4
Máx	743	759	743	717	743	685
n (Muestra)	262	51	262	56	262	26
n (Paciente)	110	51	110	56	110	26

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	298	336	298	324	298	418
Promedio	313	356	313	361	313	391
D.E.	164	187	164	219	164	206
p (prueba de la t)		0,28		0,20		0,095
Mín	2,08	108	2,08	66,2	2,08	62,4
Máx	822	759	822	779	822	685
n (Muestra)	466	18	466	21	466	13
n (Paciente)	180	18	180	21	180	13

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	310	296	310	262	310	261
Promedio	335	304	335	256	335	271
D.E.	160	174	160	144	160	119

ES 2 585 184 T3

p (prueba de la t)		0,21		0,0012		0,063
Mín	16,0	22,9	16,0	12,2	16,0	66,4
Máx	1020	722	1020	574	1020	488
n (Muestra)	221	50	221	52	221	23
n (Paciente)	91	50	91	52	91	23

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,47	0,56	0,45	0,40	0,55	0,36	0,44	0,62	0,40
EE	0,045	0,071	0,046	0,043	0,066	0,045	0,061	0,084	0,065
p	0,43	0,40	0,23	0,017	0,45	0,0022	0,36	0,17	0,11
n. Cohorte 1	262	466	221	262	466	221	262	466	221
n. Cohorte 2	51	18	50	56	21	52	26	13	23
Corte 1	193	225	176	165	190	156	220	187	220
Sens 1	71 %	72 %	72 %	71 %	71 %	71 %	73 %	77 %	74 %
Espec 1	18 %	35 %	14 %	12 %	27 %	11 %	26 %	26 %	27 %
Corte 2	140	182	138	138	138	100	134	137	129
Sens 2	80 %	83 %	80 %	80 %	81 %	81 %	81 %	85 %	83 %
Espec 2	8 %	24 %	8 %	8 %	14 %	4 %	7 %	13 %	6 %
Corte 3	104	126	77,8	80,6	108	76,2	116	124	116
Sens 3	90 %	94 %	90 %	91 %	90 %	90 %	92 %	92 %	91 %
Espec 3	4 %	12 %	3 %	3 %	8 %	3 %	5 %	11 %	5 %
Corte 4	411	394	393	411	394	393	411	394	393
Sens 4	29 %	39 %	34 %	23 %	43 %	21 %	27 %	62 %	17 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	481	459	479	481	459	479	481	459	479
Sens 5	22 %	28 %	18 %	12 %	38 %	8 %	15 %	38 %	4 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	571	535	550	571	535	550	571	535	550
Sens 6	10 %	22 %	10 %	5 %	24 %	2 %	8 %	31 %	0 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	1,2	1,0	1,2	0,91	0,48	1,3	1,2	0,32	2,1
Valor p	0,64	1,0	0,65	0,84	0,31	0,60	0,75	0,33	0,31
95 % CI de	0,53	0,24	0,51	0,36	0,12	0,50	0,35	0,033	0,50
OR Cuart 2	2,8	4,1	3,0	2,3	2,0	3,3	4,2	3,2	8,9
OR Cuart 3	0,64	1,0	0,69	1,1	0,48	1,1	1,7	1,3	2,9
Valor p	0,36	1,0	0,46	0,82	0,31	0,78	0,39	0,71	0,13
95 % CI de	0,25	0,24	0,26	0,46	0,12	0,44	0,52	0,29	0,74
OR Cuart 3	1,7	4,1	1,8	2,7	2,0	3,0	5,4	6,1	12
OR Cuart 4	1,6	1,5	1,9	2,6	1,5	3,2	1,4	1,7	2,1
Valor p	0,29	0,52	0,13	0,020	0,44	0,0086	0,55	0,48	0,31
95 % CI de	0,69	0,42	0,82	1,2	0,53	1,3	0,44	0,39	0,50
OR Cuart 4	3,5	5,5	4,4	5,7	4,4	7,6	4,8	7,2	8,9

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	63,1	74,8	63,1	82,4	63,1	75,2
Promedio	68,7	77,4	68,7	94,1	68,7	74,1
D.E.	34,7	31,0	34,7	68,0	34,7	20,5
p (prueba de la t)		0,19		0,0063		0,46
Mín	18,6	35,4	18,6	30,8	18,6	28,3
Máx	250	185	250	437	250	114
n (Muestra)	81	37	81	45	81	26
n (Paciente)	74	37	74	45	74	26

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	67,7	75,4	67,7	92,0	67,7	74,4
Promedio	75,5	78,1	75,5	113	75,5	74,4
D.E.	41,1	39,2	41,1	59,9	41,1	25,4
p (prueba de la t)		0,83		0,0017		0,94
Mín	18,6	35,4	18,6	30,8	18,6	28,3
Máx	437	185	437	233	437	116
n (Muestra)	197	12	197	14	197	9
n (Paciente)	131	12	131	14	131	9

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	69,3	76,7	69,3	81,8	69,3	77,9
Promedio	74,2	80,9	74,2	92,0	74,2	82,1
D.E.	33,6	32,7	33,6	65,1	33,6	30,6
p (prueba de la t)		0,36		0,051		0,33
Mín	27,8	39,1	27,8	36,0	27,8	39,8
Máx	250	189	250	437	250	185
n (Muestra)	77	29	77	43	77	21
n (Paciente)	64	29	64	43	64	21

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,61	0,52	0,58	0,65	0,72	0,60	0,62	0,54	0,61
EE	0,057	0,087	0,064	0,052	0,079	0,055	0,066	0,10	0,072
p	0,064	0,83	0,23	0,0039	0,0049	0,081	0,071	0,71	0,14
n. Cohorte 1	81	197	77	81	197	77	81	197	77
n. Cohorte 2	37	12	29	45	14	43	26	9	21
Corte 1	56,1	68,2	56,5	56,3	82,4	53,8	58,3	69,0	62,3
Sens 1	70 %	75 %	72 %	71 %	71 %	72 %	73 %	78 %	71 %
Espec 1	44 %	51 %	36 %	44 %	66 %	31 %	47 %	51 %	42 %
Corte 2	53,1	39,8	53,3	53,1	70,5	52,5	56,1	49,8	58,1
Sens 2	81 %	83 %	83 %	80 %	86 %	81 %	81 %	89 %	81 %
Espec 2	40 %	10 %	31 %	40 %	53 %	27 %	44 %	22 %	39 %
Corte 3	39,4	36,7	47,5	42,8	56,5	42,8	49,8	27,8	53,3
Sens 3	92 %	92 %	93 %	91 %	93 %	91 %	92 %	100 %	90 %
Espec 3	16 %	6 %	17 %	20 %	38 %	12 %	32 %	2 %	31 %
Corte 4	77,3	85,8	84,2	77,3	85,8	84,2	77,3	85,8	84,2
Sens 4	46 %	17 %	38 %	53 %	64 %	49 %	42 %	22 %	38 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	85,8	96,3	87,7	85,8	96,3	87,7	85,8	96,3	87,7
Sens 5	30 %	17 %	31 %	47 %	43 %	44 %	27 %	22 %	38 %
Espec 5	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %
Corte 6	107	116	114	107	116	114	107	116	114
Sens 6	11 %	8 %	14 %	18 %	29 %	19 %	4 %	11 %	10 %
Espec 6	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %
OR Cuart 2	1,4	0,32	3,2	2,5	0,98	1,2	4,2	0	7,3
Valor p	0,59	0,33	0,082	0,12	0,99	0,78	0,094	nc	0,078
95 % CI de	0,42	0,032	0,86	0,80	0,060	0,39	0,78	nc	0,80
OR Cuart 2	4,7	3,2	12	7,8	16	3,5	23	nc	66
OR Cuart 3	2,7	2,1	1,6	1,4	5,3	0,71	6,0	2,7	7,7
Valor p	0,094	0,30	0,48	0,54	0,13	0,56	0,033	0,26	0,070
95 % CI de	0,85	0,50	0,41	0,44	0,60	0,22	1,2	0,49	0,85
OR Cuart 3	8,7	9,0	6,7	4,8	47	2,2	31	14	70
OR Cuart 4	2,2	0,64	2,8	6,1	7,8	3,1	5,1	0,98	11
Valor p 95 %	0,18	0,63	0,14	0,0018	0,060	0,040	0,056	0,98	0,032
CI de OR	0,69	0,10	0,73	2,0	0,92	1,1	0,96	0,13	1,2
Cuart 4	7,1	4,0	10	19	65	8,8	27	7,2	95

5 Tabla 6: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de EDTA obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0 o R) y en muestras de EDTA obtenidas de sujetos at 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el período I o F en la cohorte 2.

Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,228	0,629	0,228	0,536	0,228	0,489
Promedio	0,628	1,13	0,628	0,885	0,628	0,805
D.E.	3,00	1,07	3,00	1,17	3,00	1,05
p (prueba de la t)		0,66		0,70		0,81
Mín	1,00E-9	0,231	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	0,0291
Máx	41,6	2,77	41,6	5,26	41,6	3,84
n (Muestra)	197	7	197	21	197	16
n (Paciente)	131	7	131	21	131	16

ES 2 585 184 T3

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	0,244	0,467	0,244	0,568
Promedio	nd	nd	0,695	0,831	0,695	0,776
D.E.	nd	nd	3,19	1,21	3,19	1,04
p (prueba de la t)	nd	nd		0,86		0,93
Mín	nd	nd	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	0,0291
Máx	nd	nd	41,6	5,26	41,6	3,84
n (Muestra)	nd	nd	173	18	173	13
n (Paciente)	nd	nd	111	18	111	13

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,79	nd	nd	0,71	nd	0,66	0,63	nd	0,62
EE	0,10	nd	nd	0,066	nd	0,073	0,077	nd	0,086
p	0,0047	nd	nd	0,0013	nd	0,031	0,081	nd	0,15
n. Cohorte 1	197	nd	nd	197	nd	173	197	nd	173
n. Cohorte 2	7	nd	nd	21	nd	18	16	nd	13
Corte 1	0,401	nd	nd	0,259	nd	0,257	0,204	nd	0,204
Sens 1	71 %	nd	nd	71 %	nd	72 %	75 %	nd	77 %
Espec 1	71 %	nd	nd	55 %	nd	53 %	44 %	nd	41 %
Corte 2	0,288	nd	nd	0,250	nd	0,228	0,134	nd	0,0842
Sens 2	86 %	nd	nd	81 %	nd	83 %	81 %	nd	85 %
Espec 2	61 %	nd	nd	55 %	nd	50 %	30 %	nd	22 %
Corte 3	0,228	nd	nd	0,174	nd	0,134	0,0783	nd	0,0783
Sens 3	100 %	nd	nd	90 %	nd	94 %	94 %	nd	92 %
Espec 3	52 %	nd	nd	36 %	nd	29 %	20 %	nd	18 %
Corte 4	0,361	nd	nd	0,361	nd	0,456	0,361	nd	0,456
Sens 4	71 %	nd	nd	67 %	nd	50 %	56 %	nd	54 %
Espec 4	70 %	nd	nd	70 %	nd	71 %	70 %	nd	71 %
Corte 5	0,590	nd	nd	0,590	nd	0,633	0,590	nd	0,633
Sens 5	57 %	nd	nd	43 %	nd	33 %	38 %	nd	23 %
Espec 5	80 %	nd	nd	80 %	nd	80 %	80 %	nd	80 %
Corte 6	0,980	nd	nd	0,980	nd	1,32	0,980	nd	1,32
Sens 6	43 %	nd	nd	24 %	nd	11 %	19 %	nd	15 %
Espec 6	90 %	nd	nd	90 %	nd	90 %	90 %	nd	90 %
OR Cuart 2	>0	nd	nd	3,1	nd	3,1	0,65	nd	0,31
Valor p	<nc	nd	nd	0,34	nd	0,34	0,65	nd	0,32
95 % CI de	>nc	nd	nd	0,31	nd	0,31	0,10	nd	0,031
OR Cuart 2	nc	nd	nd	30	nd	31	4,1	nd	3,1
OR Cuart 3	>3,2	nd	nd	6,6	nd	7,9	1,0	nd	1,0
Valor p	<0,32	nd	nd	0,085	nd	0,059	1,0	nd	1,0
95 % CI de	>0,32	nd	nd	0,77	nd	0,93	0,19	nd	0,19
OR Cuart 3	nc	nd	nd	57	nd	67	5,2	nd	5,2
OR Cuart 4	>4,3	nd	nd	13	nd	7,9	2,9	nd	2,1
Valor p	<0,20	nd	nd	0,015	nd	0,059	0,13	nd	0,32
95 % CI de	>0,47	nd	nd	1,6	nd	0,93	0,72	nd	0,49
OR Cuart 4	nc	nd	nd	110	nd	67	12	nd	8,9

Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,0	21,8	21,0	1,00E-9	21,0	44,5
Promedio	66,3	56,7	66,3	29,4	66,3	90,1
D.E.	235	86,8	235	61,3	235	140
p (prueba de la t)		0,92		0,48		0,72
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2520	238	2520	279	2520	484
n (Muestra)	130	7	130	21	130	13
n (Paciente)	102	7	102	21	102	13

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	21,0	1,00E-9	21,0	44,5
Promedio	nd	nd	70,0	16,9	70,0	74,5
D.E.	nd	nd	253	20,5	253	140

ES 2 585 184 T3

p (prueba de la t)	nd	nd		0,34		0,95
Mín	nd	nd	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	nd	nd	2520	44,5	2520	484
n (Muestra)	nd	nd	112	21	112	11
n (Paciente)	nd	nd	87	21	87	11

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,51	nd	nd	0,40	nd	0,39	0,59	nd	0,54
EE	0,11	nd	nd	0,070	nd	0,070	0,087	nd	0,093
p	0,91	nd	nd	0,14	nd	0,11	0,28	nd	0,70
n. Cohorte 1	130	nd	nd	130	nd	112	130	nd	112
n. Cohorte 2	7	nd	nd	21	nd	21	13	nd	11
Corte 1	0	nd	nd	0	nd	0	0	nd	0
Sens 1	100 %	nd	nd	100 %	nd	100 %	100 %	nd	100 %
Espec 1	0 %	nd	nd	0 %	nd	0 %	0 %	nd	0 %
Corte 2	0	nd	nd	0	nd	0	0	nd	0
Sens 2	100 %	nd	nd	100 %	nd	100 %	100 %	nd	100 %
Espec 2	0 %	nd	nd	0 %	nd	0 %	0 %	nd	0 %
Corte 3	0	nd	nd	0	nd	0	0	nd	0
Sens 3	100 %	nd	nd	100 %	nd	100 %	100 %	nd	100 %
Espec 3	0 %	nd	nd	0 %	nd	0 %	0 %	nd	0 %
Corte 4	56,0	nd	nd	56,0	nd	56,0	56,0	nd	56,0
Sens 4	29 %	nd	nd	10 %	nd	0 %	38 %	nd	36 %
Espec 4	73 %	nd	nd	73 %	nd	72 %	73 %	nd	72 %
Corte 5	72,2	nd	nd	72,2	nd	72,2	72,2	nd	72,2
Sens 5	29 %	nd	nd	5 %	nd	0 %	31 %	nd	27 %
Espec 5	82 %	nd	nd	82 %	nd	81 %	82 %	nd	81 %
Corte 6	111	nd	nd	111	nd	111	111	nd	111
Sens 6	14 %	nd	nd	5 %	nd	0 %	15 %	nd	9 %
Espec 6	90 %	nd	nd	90 %	nd	90 %	90 %	nd	90 %
OR Cuart 2	>3,3	nd	nd	4,1	nd	>13	>4,4	nd	>5,8
Valor p	<0,31	nd	nd	0,094	nd	<0,019	<0,20	nd	<0,12
95 % CI de	>0,32	nd	nd	0,79	nd	>1,5	>0,46	nd	>0,63
OR Cuart 2	nc	nd	nd	21	nd	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 3	>2,1	nd	nd	8,3	nd	>0	>4,4	nd	>2,1
Valor p	<0,55	nd	nd	0,0086	nd	<nc	<0,20	nd	<0,56
95 % CI de	>0,18	nd	nd	1,7	nd	>nc	>0,46	nd	>0,18
OR Cuart 3	nc	nd	nd	40	nd	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 4	>2,1	nd	nd	0	nd	>19	>5,6	nd	>4,4
Valor p	<0,56	nd	nd	nc	nd	<0,0059	<0,12	nd	<0,19
95 % CI de	>0,18	nd	nd	nc	nd	>2,4	>0,62	nd	>0,47
OR Cuart 4	nc	nd	nd	nc	nd	nc	nc	nd	nc

Quimiocina con motivo C-X-C 6

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	27,2	43,7	27,2	29,1	27,2	32,9
Promedio	42,6	88,3	42,6	49,9	42,6	66,7
D.E.	42,3	86,5	42,3	55,1	42,3	83,1
p (prueba de la t)		0,0100		0,48		0,080
Mín	3,49	8,06	3,49	9,69	3,49	9,55
Máx	244	258	244	244	244	311
n (Muestra)	131	7	131	21	131	13
n (Paciente)	103	7	103	21	103	13

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	25,5	29,1	25,5	24,0
Promedio	nd	nd	40,5	44,7	40,5	61,1
D.E.	nd	nd	42,9	50,5	42,9	87,4
p (prueba de la t)	nd	nd		0,69		0,18
Mín	nd	nd	3,49	8,06	3,49	9,69
Máx	nd	nd	244	244	244	311
n (Muestra)	nd	nd	113	21	113	11
n (Paciente)	nd	nd	88	21	88	11

ES 2 585 184 T3

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,68	nd	nd	0,54	nd	0,55	0,59	nd	0,57
EE	0,11	nd	nd	0,069	nd	0,070	0,087	nd	0,094
p	0,11	nd	nd	0,55	nd	0,46	0,28	nd	0,48
n. Cohorte 1	131	nd	nd	131	nd	113	131	nd	113
n. Cohorte 2	7	nd	nd	21	nd	21	13	nd	11
Corte 1	38,9	nd	nd	17,6	nd	17,6	23,3	nd	23,3
Sens 1	71 %	nd	nd	71 %	nd	71 %	77 %	nd	73 %
Espec 1	62 %	nd	nd	34 %	nd	36 %	44 %	nd	47 %
Corte 2	31,8	nd	nd	15,8	nd	15,8	17,6	nd	17,6
Sens 2	86 %	nd	nd	81 %	nd	81 %	85 %	nd	82 %
Espec 2	56 %	nd	nd	25 %	nd	29 %	34 %	nd	36 %
Corte 3	6,68	nd	nd	13,9	nd	13,9	16,7	nd	16,7
Sens 3	100 %	nd	nd	90 %	nd	90 %	92 %	nd	91 %
Espec 3	5 %	nd	nd	19 %	nd	24 %	31 %	nd	34 %
Corte 4	46,0	nd	nd	46,0	nd	43,7	46,0	nd	43,7
Sens 4	43 %	nd	nd	33 %	nd	33 %	38 %	nd	27 %
Espec 4	70 %	nd	nd	70 %	nd	72 %	70 %	nd	72 %
Corte 5	60,9	nd	nd	60,9	nd	54,2	60,9	nd	54,2
Sens 5	43 %	nd	nd	29 %	nd	24 %	31 %	nd	27 %
Espec 5	80 %	nd	nd	80 %	nd	81 %	80 %	nd	81 %
Corte 6	93,3	nd	nd	93,3	nd	89,9	93,3	nd	89,9
Sens 6	43 %	nd	nd	10 %	nd	5 %	23 %	nd	18 %
Espec 6	90 %	nd	nd	90 %	nd	90 %	90 %	nd	90 %
OR Cuart 2	0	nd	nd	1,6	nd	2,6	5,6	nd	5,8
Valor p	nc	nd	nd	0,50	nd	0,20	0,12	nd	0,12
95 % CI de	nc	nd	nd	0,41	nd	0,61	0,62	nd	0,63
OR Cuart 2	nc	nd	nd	6,2	nd	11	51	nd	53
OR Cuart 3	3,2	nd	nd	1,3	nd	1,8	3,2	nd	2,1
Valor p	0,33	nd	nd	0,72	nd	0,46	0,33	nd	0,56
95 % CI de	0,32	nd	nd	0,32	nd	0,39	0,31	nd	0,18
OR Cuart 3	32	nd	nd	5,2	nd	8,2	32	nd	24
OR Cuart 4	3,1	nd	nd	1,6	nd	2,1	4,4	nd	3,2
Valor p	0,34	nd	nd	0,50	nd	0,31	0,20	nd	0,32
95 % CI de	0,31	nd	nd	0,41	nd	0,49	0,46	nd	0,32
OR Cuart 4	31	nd	nd	6,2	nd	9,4	41	nd	33

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	310	281	310	235	310	221
Promedio	336	290	336	259	336	277
D.E.	172	149	172	173	172	188
p (prueba de la t)		0,19		0,014		0,17
Mín	2,08	51,4	2,08	22,9	2,08	12,2
Máx	1020	549	1020	626	1020	616
n (Muestra)	437	26	437	33	437	17
n (Paciente)	174	26	174	33	174	17

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	303	188	303	251	303	189
Promedio	323	244	323	296	323	317
D.E.	174	189	174	235	174	219
p (prueba de la t)		0,27		0,65		0,93
Mín	2,08	77,8	2,08	66,2	2,08	110
Máx	1020	605	1020	779	1020	622
n (Muestra)	535	6	535	9	535	7
n (Paciente)	207	6	207	9	207	7

5

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	302	286	302	235	302	193

ES 2 585 184 T3

Promedio	321	310	321	253	321	247
D.E.	163	155	163	168	163	172
p (prueba de la t)		0,75		0,026		0,070
Mín	16,0	51,4	16,0	22,9	16,0	12,2
Máx	1020	611	1020	626	1020	616
n (Muestra)	363	26	363	31	363	17
n (Paciente)	141	26	141	31	141	17

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,43	0,34	0,49	0,37	0,42	0,38	0,40	0,46	0,36
EE	0,060	0,12	0,059	0,054	0,10	0,056	0,074	0,11	0,074
p	0,28	0,19	0,87	0,017	0,42	0,028	0,16	0,71	0,064
n. Cohorte 1	437	535	363	437	535	363	437	535	363
n. Cohorte 2	26	6	26	33	9	31	17	7	17
Corte 1	173	126	173	126	130	126	127	166	126
Sens 1	73 %	83 %	73 %	73 %	78 %	74 %	71 %	71 %	76 %
Espec 1	17 %	11 %	18 %	9 %	12 %	10 %	9 %	20 %	10 %
Corte 2	156	126	163	79,5	74,8	99,7	116	156	116
Sens 2	81 %	83 %	81 %	82 %	89 %	81 %	82 %	86 %	82 %
Espec 2	14 %	11 %	16 %	3 %	5 %	6 %	6 %	17 %	7 %
Corte 3	76,2	76,2	136	56,6	65,3	64,8	66,2	108	66,2
Sens 3	92 %	100 %	92 %	91 %	100 %	90 %	94 %	100 %	94 %
Espec 3	3 %	5 %	10 %	2 %	4 %	2 %	2 %	8 %	2 %
Corte 4	405	403	387	405	403	387	405	403	387
Sens 4	27 %	17 %	38 %	21 %	22 %	23 %	29 %	29 %	24 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Corte 5	481	469	449	481	469	449	481	469	449
Sens 5	8 %	17 %	27 %	12 %	22 %	10 %	12 %	29 %	18 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Corte 6	573	564	536	573	564	536	573	564	536
Sens 6	0 %	17 %	8 %	6 %	11 %	10 %	12 %	29 %	6 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	0,56	0	0,48	1,7	0,50	1,0	0,75	0,50	0,49
Valor p	0,36	nc	0,25	0,39	0,57	0,99	0,71	0,57	0,42
95 % CI de	0,16	nc	0,14	0,53	0,044	0,31	0,16	0,045	0,087
OR Cuart 2	2,0	nc	1,7	5,2	5,5	3,2	3,4	5,6	2,7
OR Cuart 3	0,70	2,0	0,61	1,0	1,5	0,82	0,49	0,50	0,49
Valor p	0,56	0,57	0,40	1,0	0,65	0,76	0,42	0,57	0,42
95 % CI de	0,22	0,18	0,19	0,28	0,25	0,24	0,088	0,044	0,087
OR Cuart 3	2,3	23	1,9	3,5	9,2	2,8	2,7	5,5	2,7
OR Cuart 4	1,5	3,1	1,2	3,3	1,5	2,6	2,1	1,5	2,4
Valor p	0,44	0,33	0,78	0,025	0,65	0,063	0,24	0,65	0,16
95 % CI de	0,54	0,32	0,42	1,2	0,25	0,95	0,61	0,25	0,71
OR Cuart 4	4,0	30	3,1	9,5	9,2	7,0	7,2	9,3	8,0

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	68,2	77,5	68,2	93,6	68,2	75,4
Promedio	73,4	93,2	73,4	112	73,4	84,5
D.E.	33,2	49,8	33,2	89,8	33,2	34,5
p (prueba de la t)		0,13		7,1E-5		0,20
Mín	18,6	37,5	18,6	43,7	18,6	50,1
Máx	250	189	250	437	250	176
n (Muestra)	197	7	197	21	197	16
n (Paciente)	131	7	131	21	131	16

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	73,5	97,8	73,5	88,5
Promedio	nd	nd	76,5	117	76,5	92,9
D.E.	nd	nd	33,2	92,8	33,2	38,7
p (prueba de la t)	nd	nd		1,7E-4		0,091
Mín	nd	nd	27,8	43,7	27,8	54,2
Máx	nd	nd	250	437	250	176

ES 2 585 184 T3

n (Muestra)	nd	nd	173	18	173	13
n (Paciente)	nd	nd	111	18	111	13

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,63	nd	nd	0,66	nd	0,65	0,61	nd	0,65
EE	0,12	nd	nd	0,068	nd	0,073	0,077	nd	0,085
p	0,28	nd	nd	0,021	nd	0,036	0,14	nd	0,084
n. Cohorte 1	197	nd	nd	197	nd	173	197	nd	173
n. Cohorte 2	7	nd	nd	21	nd	18	16	nd	13
Corte 1	74,2	nd	nd	57,2	nd	57,2	58,1	nd	58,1
Sens 1	71 %	nd	nd	71 %	nd	72 %	75 %	nd	77 %
Espec 1	56 %	nd	nd	40 %	nd	36 %	40 %	nd	36 %
Corte 2	57,2	nd	nd	53,5	nd	52,0	56,1	nd	56,1
Sens 2	86 %	nd	nd	81 %	nd	83 %	81 %	nd	85 %
Espec 2	40 %	nd	nd	34 %	nd	22 %	37 %	nd	33 %
Corte 3	36,7	nd	nd	49,8	nd	49,5	53,9	nd	55,2
Sens 3	100 %	nd	nd	90 %	nd	94 %	94 %	nd	92 %
Espec 3	8 %	nd	nd	24 %	nd	18 %	34 %	nd	32 %
Corte 4	84,3	nd	nd	84,3	nd	85,9	84,3	nd	85,9
Sens 4	43 %	nd	nd	52 %	nd	61 %	44 %	nd	54 %
Espec 4	70 %	nd	nd	70 %	nd	71 %	70 %	nd	71 %
Corte 5	91,7	nd	nd	91,7	nd	97,1	91,7	nd	97,1
Sens 5	43 %	nd	nd	52 %	nd	50 %	31 %	nd	38 %
Espec 5	80 %	nd	nd	80 %	nd	80 %	80 %	nd	80 %
Corte 6	114	nd	nd	114	nd	114	114	nd	114
Sens 6	29 %	nd	nd	33 %	nd	39 %	19 %	nd	31 %
Espec 6	90 %	nd	nd	90 %	nd	90 %	90 %	nd	90 %
OR Cuart 2	1,0	nd	nd	1,7	nd	0,72	5,4	nd	>5,5
Valor p	1,0	nd	nd	0,48	nd	0,67	0,13	nd	<0,13
95 % CI de	0,061	nd	nd	0,39	nd	0,15	0,61	nd	>0,61
OR Cuart 2	16	nd	nd	7,5	nd	3,4	48	nd	nc
OR Cuart 3	2,0	nd	nd	0,65	nd	0	4,2	nd	>2,1
Valor p	0,57	nd	nd	0,65	nd	nc	0,20	nd	<0,55
95 % CI de	0,18	nd	nd	0,10	nd	nc	0,46	nd	>0,18
OR Cuart 3	23	nd	nd	4,1	nd	nc	39	nd	nc
OR Cuart 4	3,1	nd	nd	4,2	nd	3,2	6,5	nd	>6,7
Valor p	0,33	nd	nd	0,034	nd	0,063	0,088	nd	<0,083
95 % CI de	0,31	nd	nd	1,1	nd	0,94	0,75	nd	>0,78
OR Cuart 4	31	nd	nd	16	nd	11	56	nd	nc

Tabla 7: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de EDTA obtenidas en el plazo de 12 horas de alcanzar el período R de la cohorte 1 (pacientes que alcanzaron, pero no evolucionaron más allá, el período RIFLE R) y de la cohorte 2 (pacientes que alcanzaron el período RIFLE I o F).

5

Factor de coagulación VII

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	313	250	240	333	324	279
Promedio	335	258	333	282	325	268
D.E.	191	169	213	142	182	169
p (prueba de la t)		0,10		0,57		0,28
Mín	35,7	22,9	65,3	75,6	35,7	22,9
Máx	809	616	759	453	809	616
n (Muestra)	55	22	18	7	46	16
n (Paciente)	55	22	18	7	46	16

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,38	0,46	0,41
EE	0,073	0,13	0,085
p	0,100	0,76	0,28
n. Cohorte 1	55	18	46
n. Cohorte 2	22	7	16
Corte 1	137	245	137
Sens 1	73 %	71 %	81 %

Espec 1	15 %	56 %	17 %
Corte 2	95,4	75,6	137
Sens 2	82 %	86 %	81 %
Espec 2	5 %	6 %	17 %
Corte 3	51,2	65,3	35,7
Sens 3	91 %	100 %	94 %
Espec 3	2 %	6 %	2 %
Corte 4	446	415	446
Sens 4	14 %	14 %	12 %
Espec 4	71 %	72 %	72 %
Corte 5	484	536	483
Sens 5	14 %	0 %	12 %
Espec 5	80 %	83 %	80 %
Corte 6	598	737	536
Sens 6	5 %	0 %	12 %
Espec 6	91 %	94 %	91 %
OR Cuart 2	3,3	12	3,5
Valor p	0,13	0,073	0,18
95 % CI de	0,71	0,80	0,56
OR Cuart 2	15	180	22
OR Cuart 3	1,5	0	2,3
Valor p	0,62	nc	0,37
95 % CI de	0,29	nc	0,36
OR Cuart 3	7,9	nc	15
OR Cuart 4	4,1	3,0	3,5
Valor p	0,069	0,43	0,18
95 % CI de	0,89	0,20	0,56
OR Cuart 4	19	45	22

Tabla 8: Comparación de los niveles de marcadores máximos en muestras de EDTA obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0) y los valores máximos en muestras de EDTA obtenidas de sujetos entre la inclusión en el estudio clínico y 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el período F en la cohorte 2.

5

Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,204	0,652	0,204	0,601	nd	nd
Promedio	0,339	1,21	0,339	1,16	nd	nd
D.E.	0,668	1,66	0,668	1,67	nd	nd
p (prueba de la t)		0,0046		0,0077	nd	nd
Mín	1,00E-9	0,145	1,00E-9	0,145	nd	nd
Máx	5,30	5,26	5,30	5,26	nd	nd
n (Muestra)	74	8	74	8	nd	nd
n (Paciente)	74	8	74	8	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,258	0,588	0,258	0,588	nd	nd
Promedio	0,472	1,33	0,472	1,33	nd	nd
D.E.	0,791	1,95	0,791	1,95	nd	nd
p (prueba de la t)		0,034		0,034	nd	nd
Mín	1,00E-9	0,145	1,00E-9	0,145	nd	nd
Máx	5,30	5,26	5,30	5,26	nd	nd
n (Muestra)	64	6	64	6	nd	nd
n (Paciente)	64	6	64	6	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,85	nd	0,74	0,84	nd	0,74	nd	nd	nd
EE	0,088	nd	0,12	0,090	nd	0,12	nd	nd	nd
p	7,4E-5	nd	0,045	2,0E-4	nd	0,045	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	74	nd	64	74	nd	64	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	8	nd	6	8	nd	6	nd	nd	nd
Corte 1	0,546	nd	0,358	0,546	nd	0,358	nd	nd	nd
Sens 1	75 %	nd	83 %	75 %	nd	83 %	nd	nd	nd

ES 2 585 184 T3

Espec 1	88 %	nd	69 %	88 %	nd	69 %	nd	nd	nd
Corte 2	0,358	nd	0,358	0,358	nd	0,358	nd	nd	nd
Sens 2	88 %	nd	83 %	88 %	nd	83 %	nd	nd	nd
Espec 2	80 %	nd	69 %	80 %	nd	69 %	nd	nd	nd
Corte 3	0,124	nd	0,134	0,124	nd	0,134	nd	nd	nd
Sens 3	100 %	nd	100 %	100 %	nd	100 %	nd	nd	nd
Espec 3	34 %	nd	28 %	34 %	nd	28 %	nd	nd	nd
Corte 4	0,311	nd	0,401	0,311	nd	0,401	nd	nd	nd
Sens 4	88 %	nd	67 %	88 %	nd	67 %	nd	nd	nd
Espec 4	70 %	nd	70 %	70 %	nd	70 %	nd	nd	nd
Corte 5	0,401	nd	0,629	0,401	nd	0,629	nd	nd	nd
Sens 5	75 %	nd	33 %	75 %	nd	33 %	nd	nd	nd
Espec 5	81 %	nd	81 %	81 %	nd	81 %	nd	nd	nd
Corte 6	0,629	nd	0,944	0,629	nd	0,944	nd	nd	nd
Sens 6	50 %	nd	33 %	38 %	nd	33 %	nd	nd	nd
Espec 6	91 %	nd	91 %	91 %	nd	91 %	nd	nd	nd
OR Cuart 2	>1,0	nd	>1,0	>1,0	nd	>1,0	nd	nd	nd
Valor p	<1,0	nd	<1,0	<1,0	nd	<1,0	nd	nd	nd
95 % CI de	>0,058	nd	>0,058	>0,058	nd	>0,058	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nc	nd	nc	nc	nd	nc	nd	nd	nd
OR Cuart 3	>1,1	nd	>1,1	>1,1	nd	>1,1	nd	nd	nd
Valor p	<0,97	nd	<0,97	<0,97	nd	<0,97	nd	nd	nd
95 % CI de	>0,061	nd	>0,061	>0,061	nd	>0,061	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nc	nd	nc	nc	nd	nc	nd	nd	nd
OR Cuart 4	>8,0	nd	>4,9	>8,0	nd	>4,9	nd	nd	nd
Valor p	<0,066	nd	<0,18	<0,066	nd	<0,18	nd	nd	nd
95 % CI de	>0,87	nd	>0,49	>0,87	nd	>0,49	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nc	nd	nc	nc	nd	nc	nd	nd	nd

Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,0	42,6	21,0	42,6	21,0	42,6
Promedio	104	90,3	104	90,3	104	42,9
D.E.	371	199	371	199	371	32,6
p (prueba de la t)		0,90		0,90		0,69
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2520	713	2520	713	2520	96,3
n (Muestra)	50	12	50	12	50	6
n (Paciente)	50	12	50	12	50	6

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,0	1,00E-9	21,0	1,00E-9	nd	nd
Promedio	72,5	20,5	72,5	20,5	nd	nd
D.E.	268	32,0	268	32,0	nd	nd
p (prueba de la t)		0,64		0,64	nd	nd
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd
Máx	2520	68,2	2520	68,2	nd	nd
n (Muestra)	100	6	100	6	nd	nd
n (Paciente)	100	6	100	6	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,0	44,5	21,0	44,5	21,0	42,6
Promedio	115	127	115	127	115	42,9
D.E.	387	239	387	239	387	32,6
p (prueba de la t)		0,93		0,93		0,65
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2520	713	2520	713	2520	96,3
n (Muestra)	46	8	46	8	46	6
n (Paciente)	46	8	46	8	46	6

5

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo

ES 2 585 184 T3

ABC	0,54	0,40	0,63	0,54	0,40	0,63	0,58	nd	0,58
EE	0,095	0,13	0,11	0,095	0,13	0,11	0,13	nd	0,13
p	0,69	0,41	0,25	0,69	0,41	0,25	0,53	nd	0,56
n. Cohorte 1	50	100	46	50	100	46	50	nd	46
n. Cohorte 2	12	6	8	12	6	8	6	nd	6
Corte 1	0	0	38,0	0	0	38,0	7,19	nd	7,19
Sens 1	100 %	100 %	75 %	100 %	100 %	75 %	83 %	nd	83 %
Espec 1	0 %	0 %	61 %	0 %	0 %	61 %	44 %	nd	43 %
Corte 2	0	0	7,19	0	0	7,19	7,19	nd	7,19
Sens 2	100 %	100 %	88 %	100 %	100 %	88 %	83 %	nd	83 %
Espec 2	0 %	0 %	43 %	0 %	0 %	43 %	44 %	nd	43 %
Corte 3	0	0	0	0	0	0	0	nd	0
Sens 3	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	nd	100 %
Espec 3	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	nd	0 %
Corte 4	56,0	44,5	59,5	56,0	44,5	59,5	56,0	nd	59,5
Sens 4	25 %	33 %	25 %	25 %	33 %	25 %	17 %	nd	17 %
Espec 4	70 %	70 %	72 %	70 %	70 %	72 %	70 %	nd	72 %
Corte 5	72,2	69,2	69,2	72,2	69,2	69,2	72,2	nd	69,2
Sens 5	17 %	0 %	25 %	17 %	0 %	25 %	17 %	nd	17 %
Espec 5	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	nd	80 %
Corte 6	105	96,3	105	105	96,3	105	105	nd	105
Sens 6	8 %	0 %	12 %	8 %	0 %	12 %	0 %	nd	0 %
Espec 6	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	nd	91 %
OR Cuart 2	0,18	1,0	0,92	0,18	1,0	0,92	1,0	nd	1,0
Valor p	0,15	0,98	0,96	0,15	0,98	0,96	1,0	nd	1,0
95 % CI de	0,018	0,062	0,052	0,018	0,062	0,052	0,056	nd	0,056
OR Cuart 2	1,9	18	16	1,9	18	16	18	nd	18
OR Cuart 3	1,0	4,5	5,3	1,0	4,5	5,3	3,5	nd	3,6
Valor p	1,0	0,19	0,16	1,0	0,19	0,16	0,30	nd	0,30
95 % CI de	0,20	0,47	0,51	0,20	0,47	0,51	0,32	nd	0,32
OR Cuart 3	5,0	43	56	5,0	43	56	39	nd	40
OR Cuart 4	0,63	0	2,0	0,63	0	2,0	1,0	nd	1,0
Valor p	0,60	nc	0,59	0,60	nc	0,59	1,0	nd	1,0
95 % CI de	0,12	nc	0,16	0,12	nc	0,16	0,056	nd	0,056
OR Cuart 4	3,5	nc	25	3,5	nc	25	18	nd	18

Quimiocina con motivo C-X-C 6

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	34,7	43,2	34,7	43,2	34,7	46,7
Promedio	49,8	64,5	49,8	64,5	49,8	45,7
D.E.	49,7	87,6	49,7	87,6	49,7	21,8
p (prueba de la t)		0,44		0,44		0,84
Mín	5,55	9,69	5,55	9,69	5,55	17,9
Máx	244	336	244	336	244	72,4
n (Muestra)	51	12	51	12	51	6
n (Paciente)	51	12	51	12	51	6

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	27,2	33,4	27,2	33,4	nd	nd
Promedio	45,3	34,9	45,3	34,9	nd	nd
D.E.	50,5	22,4	50,5	22,4	nd	nd
p (prueba de la t)		0,62		0,62	nd	nd
Mín	4,02	9,69	4,02	9,69	nd	nd
Máx	311	72,4	311	72,4	nd	nd
n (Muestra)	101	6	101	6	nd	nd
n (Paciente)	101	6	101	6	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	31,0	46,7	31,0	46,7	31,0	46,7
Promedio	45,7	81,8	45,7	81,8	45,7	45,7
D.E.	49,1	105	49,1	105	49,1	21,8
p (prueba de la t)		0,12		0,12		1,00
Mín	5,55	17,9	5,55	17,9	5,55	17,9

ES 2 585 184 T3

Máx	244	336	244	336	244	72,4
n (Muestra)	47	8	47	8	47	6
n (Paciente)	47	8	47	8	47	6

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,59	0,51	0,70	0,59	0,51	0,70	0,60	nd	0,65
EE	0,095	0,12	0,11	0,095	0,12	0,11	0,13	nd	0,13
p	0,36	0,92	0,063	0,36	0,92	0,063	0,42	nd	0,24
n. Cohorte 1	51	101	47	51	101	47	51	nd	47
n. Cohorte 2	12	6	8	12	6	8	6	nd	6
Corte 1	25,5	17,6	42,8	25,5	17,6	42,8	24,0	nd	24,0
Sens 1	75 %	83 %	75 %	75 %	83 %	75 %	83 %	nd	83 %
Espec 1	39 %	32 %	70 %	39 %	32 %	70 %	33 %	nd	38 %
Corte 2	24,1	17,6	24,1	24,1	17,6	24,1	24,0	nd	24,0
Sens 2	83 %	83 %	88 %	83 %	83 %	88 %	83 %	nd	83 %
Espec 2	37 %	32 %	40 %	37 %	32 %	40 %	33 %	nd	38 %
Corte 3	17,6	8,88	17,6	17,6	8,88	17,6	17,6	nd	17,6
Sens 3	92 %	100 %	100 %	92 %	100 %	100 %	100 %	nd	100 %
Espec 3	27 %	10 %	30 %	27 %	10 %	30 %	27 %	nd	30 %
Corte 4	46,9	43,7	42,8	46,9	43,7	42,8	46,9	nd	42,8
Sens 4	33 %	17 %	75 %	33 %	17 %	75 %	50 %	nd	67 %
Espec 4	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	nd	70 %
Corte 5	56,7	56,7	51,1	56,7	56,7	51,1	56,7	nd	51,1
Sens 5	25 %	17 %	38 %	25 %	17 %	38 %	33 %	nd	33 %
Espec 5	80 %	80 %	81 %	80 %	80 %	81 %	80 %	nd	81 %
Corte 6	117	95,2	117	117	95,2	117	117	nd	117
Sens 6	8 %	0 %	12 %	8 %	0 %	12 %	0 %	nd	0 %
Espec 6	90 %	90 %	91 %	90 %	90 %	91 %	90 %	nd	91 %
OR Cuart 2	3,2	2,0	>2,2	3,2	2,0	>2,2	>2,3	nd	>2,4
Valor p	0,34	0,58	<0,55	0,34	0,58	<0,55	<0,51	nd	<0,51
95 % CI de	0,30	0,17	>0,17	0,30	0,17	>0,17	>0,19	nd	>0,19
OR Cuart 2	35	23	nc	35	23	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 3	6,4	2,0	>2,2	6,4	2,0	>2,2	>2,3	nd	>1,1
Valor p	0,11	0,58	<0,55	0,11	0,58	<0,55	<0,51	nd	<0,96
95 % CI de	0,65	0,17	>0,17	0,65	0,17	>0,17	>0,19	nd	>0,061
OR Cuart 3	63	23	nc	63	23	nc	nc	nd	nc
OR Cuart 4	3,2	0,96	>5,2	3,2	0,96	>5,2	>2,2	nd	>3,5
Valor p	0,34	0,98	<0,17	0,34	0,98	<0,17	<0,55	nd	<0,30
95 % CI de	0,30	0,057	>0,50	0,30	0,057	>0,50	>0,17	nd	>0,32
OR Cuart 4	35	16	nc	35	16	nc	nc	nd	nc

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	349	309	349	246	349	230
Promedio	382	318	382	274	382	298
D.E.	165	193	165	179	165	165
p (prueba de la t)		0,16		0,016		0,17
Mín	2,33	32,8	2,33	32,8	2,33	139
Máx	743	779	743	779	743	622
n (Muestra)	110	16	110	16	110	8
n (Paciente)	110	16	110	16	110	8

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	344	244	344	222	nd	nd
Promedio	368	261	368	231	nd	nd
D.E.	170	118	170	103	nd	nd
p (prueba de la t)		0,079		0,025	nd	nd
Mín	2,33	77,8	2,33	75,6	nd	nd
Máx	822	430	822	386	nd	nd
n (Muestra)	180	8	180	8	nd	nd
n (Paciente)	180	8	180	8	nd	nd

ES 2 585 184 T3

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	356	358	356	310	356	304
Promedio	388	368	388	321	388	324
D.E.	169	215	169	206	169	186
p (prueba de la t)		0,73		0,25		0,38
Mín	119	32,8	119	32,8	119	139
Máx	1020	779	1020	779	1020	622
n (Muestra)	91	10	91	10	91	6
n (Paciente)	91	10	91	10	91	6

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,39	0,32	0,48	0,31	0,25	0,39	0,34	nd	0,40
EE	0,079	0,11	0,098	0,077	0,10	0,099	0,11	nd	0,13
p	0,17	0,086	0,82	0,011	0,015	0,28	0,14	nd	0,43
n. Cohorte 1	110	180	91	110	180	91	110	nd	91
n. Cohorte 2	16	8	10	16	8	10	8	nd	6
Corte 1	185	190	283	151	190	246	195	nd	150
Sens 1	75 %	75 %	70 %	75 %	75 %	70 %	75 %	nd	83 %
Espec 1	11 %	15 %	26 %	9 %	15 %	19 %	13 %	nd	7 %
Corte 2	173	177	274	138	126	150	151	nd	150
Sens 2	81 %	88 %	80 %	81 %	88 %	80 %	88 %	nd	83 %
Espec 2	10 %	14 %	24 %	5 %	4 %	7 %	9 %	nd	7 %
Corte 3	32,8	53,5	138	32,8	53,5	138	138	nd	138
Sens 3	94 %	100 %	90 %	94 %	100 %	90 %	100 %	nd	100 %
Espec 3	1 %	2 %	4 %	1 %	2 %	4 %	5 %	nd	4 %
Corte 4	456	456	437	456	456	437	456	nd	437
Sens 4	12 %	0 %	30 %	6 %	0 %	20 %	12 %	nd	17 %
Espec 4	70 %	71 %	70 %	70 %	71 %	70 %	70 %	nd	70 %
Corte 5	533	510	549	533	510	549	533	nd	549
Sens 5	12 %	0 %	20 %	6 %	0 %	10 %	12 %	nd	17 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	nd	80 %
Corte 6	646	623	632	646	623	632	646	nd	632
Sens 6	6 %	0 %	10 %	6 %	0 %	10 %	0 %	nd	0 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	nd	90 %
OR Cuart 2	2,2	>2,1	1,6	3,3	>1,0	3,4	2,1	nd	2,2
Valor p	0,38	<0,55	0,61	0,31	<0,99	0,30	0,54	nd	0,54
95 % CI de	0,38	>0,18	0,25	0,33	>0,062	0,33	0,18	nd	0,18
OR Cuart 2	13	nc	11	34	nc	35	25	nd	26
OR Cuart 3	2,1	>2,1	1,6	4,4	>3,2	2,2	0	nd	0
Valor p	0,40	<0,55	0,61	0,19	<0,32	0,54	nc	nd	nc
95 % CI de	0,36	>0,18	0,25	0,47	>0,32	0,18	nc	nd	nc
OR Cuart 3	13	nc	11	42	nc	26	nc	nd	nc
OR Cuart 4	3,6	>4,4	1,0	11	>4,4	4,8	6,0	nd	3,4
Valor p	0,14	<0,19	0,97	0,030	<0,19	0,18	0,11	nd	0,30
95 % CI de	0,67	>0,47	0,14	1,3	>0,47	0,49	0,66	nd	0,33
OR Cuart 4	19	nc	8,0	92	nc	46	55	nd	36

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	65,8	160	65,8	132	nd	nd
Promedio	70,2	181	70,2	174	nd	nd
D.E.	35,5	120	35,5	121	nd	nd
p (prueba de la t)		4,1E-8		2,2E-7	nd	nd
Mín	18,6	58,3	18,6	58,3	nd	nd
Máx	250	437	250	437	nd	nd
n (Muestra)	74	8	74	8	nd	nd
n (Paciente)	74	8	74	8	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	73,5	114	73,5	114	nd	nd
Promedio	76,8	171	76,8	171	nd	nd
D.E.	35,4	140	35,4	140	nd	nd

p (prueba de la t)		5,0E-5		5,0E-5	nd	nd
Mín	28,5	58,3	28,5	58,3	nd	nd
Máx	250	437	250	437	nd	nd
n (Muestra)	64	6	64	6	nd	nd
n (Paciente)	64	6	64	6	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,89	nd	0,82	0,88	nd	0,82	nd	nd	nd
EE	0,079	nd	0,11	0,080	nd	0,11	nd	nd	nd
p	9,7E-7	nd	0,0029	1,6E-6	nd	0,0029	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	74	nd	64	74	nd	64	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	8	nd	6	8	nd	6	nd	nd	nd
Corte 1	96,9	nd	91,7	96,9	nd	91,7	nd	nd	nd
Sens 1	75 %	nd	83 %	75 %	nd	83 %	nd	nd	nd
Espec 1	86 %	nd	81 %	86 %	nd	81 %	nd	nd	nd
Corte 2	91,7	nd	91,7	91,7	nd	91,7	nd	nd	nd
Sens 2	88 %	nd	83 %	88 %	nd	83 %	nd	nd	nd
Espec 2	85 %	nd	81 %	85 %	nd	81 %	nd	nd	nd
Corte 3	57,2	nd	58,1	57,2	nd	58,1	nd	nd	nd
Sens 3	100 %	nd	100 %	100 %	nd	100 %	nd	nd	nd
Espec 3	45 %	nd	36 %	45 %	nd	36 %	nd	nd	nd
Corte 4	79,2	nd	84,3	79,2	nd	84,3	nd	nd	nd
Sens 4	88 %	nd	83 %	88 %	nd	83 %	nd	nd	nd
Espec 4	70 %	nd	70 %	70 %	nd	70 %	nd	nd	nd
Corte 5	87,0	nd	91,7	87,0	nd	91,7	nd	nd	nd
Sens 5	88 %	nd	83 %	88 %	nd	83 %	nd	nd	nd
Espec 5	81 %	nd	81 %	81 %	nd	81 %	nd	nd	nd
Corte 6	114	nd	115	114	nd	115	nd	nd	nd
Sens 6	62 %	nd	50 %	62 %	nd	50 %	nd	nd	nd
Espec 6	91 %	nd	91 %	91 %	nd	91 %	nd	nd	nd
OR Cuart 2	>1,0	nd	>1,0	>1,0	nd	>1,0	nd	nd	nd
Valor p	<1,0	nd	<1,0	<1,0	nd	<1,0	nd	nd	nd
95 % CI de	>0,058	nd	>0,058	>0,058	nd	>0,058	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nc	nd	nc	nc	nd	nc	nd	nd	nd
OR Cuart 3	>0	nd	>0	>0	nd	>0	nd	nd	nd
Valor p	<nc	nd	<nc	<nc	nd	<nc	nd	nd	nd
95 % CI de	>nc	nd	>nc	>nc	nd	>nc	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nc	nd	nc	nc	nd	nc	nd	nd	nd
OR Cuart 4	>10	nd	>6,5	>10	nd	>6,5	nd	nd	nd
Valor p	<0,041	nd	<0,10	<0,041	nd	<0,10	nd	nd	nd
95 % CI de	>1,1	nd	>0,68	>1,1	nd	>0,68	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nc	nd	nc	nc	nd	nc	nd	nd	nd

5 Tabla 9: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de orina obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0, R, o I) y en muestras de orina obtenidas de la cohorte 2 (sujetos que evolucionaron al período RIFLE F) a las 0, 24 horas y 48 horas antes de que el sujeto alcanzara el período RIFLE I.

Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	22,9	38,8	22,9	42,2	nd	nd
Promedio	145	35,3	145	391	nd	nd
D.E.	710	21,1	710	917	nd	nd
p (prueba de la t)		0,68		0,28	nd	nd
Mín	1,00E-9	6,51	1,00E-9	18,6	nd	nd
Máx	11900	59,3	11900	2940	nd	nd
n (Muestra)	324	7	324	10	nd	nd
n (Paciente)	190	7	190	10	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	25,8	38,7	nd	nd
Promedio	nd	nd	156	476	nd	nd
D.E.	nd	nd	755	1020	nd	nd
p (prueba de la t)	nd	nd		0,24	nd	nd

ES 2 585 184 T3

Mín	nd	nd	1,00E-9	18,6	nd	nd
Máx	nd	nd	11900	2940	nd	nd
n (Muestra)	nd	nd	283	8	nd	nd
n (Paciente)	nd	nd	159	8	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,54	nd	nd	0,67	nd	0,65	nd	nd	nd
EE	0,11	nd	nd	0,095	nd	0,11	nd	nd	nd
p	0,71	nd	nd	0,068	nd	0,16	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	324	nd	nd	324	nd	283	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	7	nd	nd	10	nd	8	nd	nd	nd
Corte 1	36,7	nd	nd	27,5	nd	21,8	nd	nd	nd
Sens 1	71 %	nd	nd	70 %	nd	75 %	nd	nd	nd
Espec 1	64 %	nd	nd	56 %	nd	45 %	nd	nd	nd
Corte 2	6,59	nd	nd	21,9	nd	20,7	nd	nd	nd
Sens 2	86 %	nd	nd	80 %	nd	88 %	nd	nd	nd
Espec 2	22 %	nd	nd	48 %	nd	43 %	nd	nd	nd
Corte 3	6,42	nd	nd	20,7	nd	18,5	nd	nd	nd
Sens 3	100 %	nd	nd	90 %	nd	100 %	nd	nd	nd
Espec 3	21 %	nd	nd	47 %	nd	41 %	nd	nd	nd
Corte 4	54,2	nd	nd	54,2	nd	57,7	nd	nd	nd
Sens 4	14 %	nd	nd	40 %	nd	38 %	nd	nd	nd
Espec 4	70 %	nd	nd	70 %	nd	70 %	nd	nd	nd
Corte 5	102	nd	nd	102	nd	116	nd	nd	nd
Sens 5	0 %	nd	nd	20 %	nd	25 %	nd	nd	nd
Espec 5	80 %	nd	nd	80 %	nd	80 %	nd	nd	nd
Corte 6	240	nd	nd	240	nd	277	nd	nd	nd
Sens 6	0 %	nd	nd	20 %	nd	25 %	nd	nd	nd
Espec 6	90 %	nd	nd	90 %	nd	90 %	nd	nd	nd
OR Cuart 2	0	nd	nd	>3,1	nd	>3,1	nd	nd	nd
Valor p	nc	nd	nd	<0,34	nd	<0,33	nd	nd	nd
95 % CI de	nc	nd	nd	>0,31	nd	>0,31	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nc	nd	nd	nc	nd	nc	nd	nd	nd
OR Cuart 3	2,6	nd	nd	>3,1	nd	>2,0	nd	nd	nd
Valor p	0,27	nd	nd	<0,33	nd	<0,57	nd	nd	nd
95 % CI de	0,48	nd	nd	>0,32	nd	>0,18	nd	nd	nd
OR Cuart 3	14	nd	nd	nc	nd	nc	nd	nd	nd
OR Cuart 4	0	nd	nd	>4,2	nd	>3,1	nd	nd	nd
Valor p	nc	nd	nd	<0,21	nd	<0,33	nd	nd	nd
95 % CI de	nc	nd	nd	>0,45	nd	>0,31	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nc	nd	nd	nc	nd	nc	nd	nd	nd

Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	3,52	1,00E-9	1,00E-9
Promedio	2,67	13,6	2,67	22,2	2,67	8,85
D.E.	16,4	40,1	16,4	35,5	16,4	23,4
p (prueba de la t)		0,021		5,2E-6		0,32
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9
Máx	241	143	241	101	241	61,9
n (Muestra)	937	13	937	16	937	7
n (Paciente)	345	13	345	16	345	7

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd	nd	nd
Promedio	3,18	1,00E-9	nd	nd	nd	nd
D.E.	17,6	0	nd	nd	nd	nd
p (prueba de la t)		0,63	nd	nd	nd	nd
Mín	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd	nd	nd
Máx	241	1,00E-9	nd	nd	nd	nd
n (Muestra)	974	7	nd	nd	nd	nd
n (Paciente)	355	7	nd	nd	nd	nd

ES 2 585 184 T3

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	3,52	nd	nd
Promedio	2,68	17,9	2,68	24,8	nd	nd
D.E.	17,0	50,7	17,0	37,3	nd	nd
p (prueba de la t)		0,015		3,1E-6	nd	nd
Mín	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd
Máx	241	143	241	101	nd	nd
n (Muestra)	804	8	804	14	nd	nd
n (Paciente)	264	8	264	14	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,55	0,46	0,53	0,72	nd	0,72	0,54	nd	nd
EE	0,083	0,11	0,10	0,073	nd	0,078	0,11	nd	nd
p	0,56	0,75	0,74	0,0028	nd	0,0046	0,71	nd	nd
n. Cohorte 1	937	974	804	937	nd	804	937	nd	nd
n. Cohorte 2	13	7	8	16	nd	14	7	nd	nd
Corte 1	0	0	0	0	nd	0	0	nd	nd
Sens 1	100 %	100 %	100 %	100 %	nd	100 %	100 %	nd	nd
Espec 1	0 %	0 %	0 %	0 %	nd	0 %	0 %	nd	nd
Corte 2	0	0	0	0	nd	0	0	nd	nd
Sens 2	100 %	100 %	100 %	100 %	nd	100 %	100 %	nd	nd
Espec 2	0 %	0 %	0 %	0 %	nd	0 %	0 %	nd	nd
Corte 3	0	0	0	0	nd	0	0	nd	nd
Sens 3	100 %	100 %	100 %	100 %	nd	100 %	100 %	nd	nd
Espec 3	0 %	0 %	0 %	0 %	nd	0 %	0 %	nd	nd
Corte 4	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	nd	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd
Sens 4	15 %	0 %	12 %	50 %	nd	50 %	14 %	nd	nd
Espec 4	93 %	93 %	94 %	93 %	nd	94 %	93 %	nd	nd
Corte 5	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	nd	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd
Sens 5	15 %	0 %	12 %	50 %	nd	50 %	14 %	nd	nd
Espec 5	93 %	93 %	94 %	93 %	nd	94 %	93 %	nd	nd
Corte 6	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	1,00E-9	nd	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd
Sens 6	15 %	0 %	12 %	50 %	nd	50 %	14 %	nd	nd
Espec 6	93 %	93 %	94 %	93 %	nd	94 %	93 %	nd	nd
OR Cuart 2	>11	>0	>7,2	>8,3	nd	>7,2	>6,2	nd	nd
Valor p	<0,020	<nc	<0,065	<0,047	nd	<0,066	<0,094	nd	nd
95 % CI de	>1,5	>nc	>0,88	>1,0	nd	>0,88	>0,74	nd	nd
OR Cuart 3	nc	nc	nc	nc	nd	nc	nc	nd	nd
OR Cuart 3	>0	>7,2	>0	>0	nd	>0	>0	nd	nd
Valor p	<nc	<0,065	<nc	<nc	nd	<nc	<nc	nd	nd
95 % CI de	>nc	>0,88	>nc	>nc	nd	>nc	>nc	nd	nd
OR Cuart 4	>2,0	>0	>1,0	>8,2	nd	>7,2	>1,0	nd	nd
Valor p	<0,57	<nc	<1,00	<0,048	nd	<0,066	<1,00	nd	nd
95 % CI de	>0,18	>nc	>0,062	>1,0	nd	>0,88	>0,062	nd	nd
OR Cuart 4	nc	nc	nc	nc	nd	nc	nc	nd	nd

Quimiocina con motivo C-X-C 6

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	15,5	19,3	15,5	82,0	15,5	8,72
Promedio	35,9	206	35,9	201	35,9	26,6
D.E.	106	453	106	252	106	50,3
p (prueba de la t)		2,4E-7		3,5E-9		0,82
Mín	1,00E-9	1,62	1,00E-9	9,04	1,00E-9	0,506
Máx	2500	1450	2500	769	2500	140
n (Muestra)	935	13	935	16	935	7
n (Paciente)	345	13	345	16	345	7

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	15,9	61,3	nd	nd	nd	nd
Promedio	40,3	281	nd	nd	nd	nd
D.E.	116	530	nd	nd	nd	nd

ES 2 585 184 T3

p (prueba de la t)		2,8E-7	nd	nd	nd	nd
Mín	1,00E-9	1,62	nd	nd	nd	nd
Máx	2500	1450	nd	nd	nd	nd
n (Muestra)	972	7	nd	nd	nd	nd
n (Paciente)	355	7	nd	nd	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	17,0	40,1	17,0	99,7	nd	nd
Promedio	37,5	320	37,5	225	nd	nd
D.E.	112	560	112	262	nd	nd
p (prueba de la t)		2,0E-10		3,5E-9	nd	nd
Mín	1,00E-9	3,96	1,00E-9	9,04	nd	nd
Máx	2500	1450	2500	769	nd	nd
n (Muestra)	802	8	802	14	nd	nd
n (Paciente)	264	8	264	14	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,58	0,65	0,62	0,83	nd	0,84	0,37	nd	nd
EE	0,083	0,11	0,11	0,063	nd	0,067	0,11	nd	nd
p	0,36	0,20	0,28	2,1E-7	nd	4,1E-7	0,25	nd	nd
n. Cohorte 1	935	972	802	935	nd	802	935	nd	nd
n. Cohorte 2	13	7	8	16	nd	14	7	nd	nd
Corte 1	7,87	11,6	7,87	48,3	nd	51,2	4,01	nd	nd
Sens 1	77 %	71 %	75 %	75 %	nd	71 %	71 %	nd	nd
Espec 1	31 %	39 %	28 %	84 %	nd	85 %	17 %	nd	nd
Corte 2	5,34	7,91	5,34	24,7	nd	24,5	0,534	nd	nd
Sens 2	85 %	86 %	88 %	81 %	nd	86 %	86 %	nd	nd
Espec 2	22 %	31 %	19 %	64 %	nd	62 %	5 %	nd	nd
Corte 3	3,84	1,62	3,83	12,0	nd	12,0	0,437	nd	nd
Sens 3	92 %	100 %	100 %	94 %	nd	93 %	100 %	nd	nd
Espec 3	16 %	8 %	13 %	41 %	nd	38 %	4 %	nd	nd
Corte 4	29,2	30,3	30,1	29,2	nd	30,1	29,2	nd	nd
Sens 4	46 %	57 %	50 %	75 %	nd	79 %	14 %	nd	nd
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	nd	70 %	70 %	nd	nd
Corte 5	40,3	43,6	41,1	40,3	nd	41,1	40,3	nd	nd
Sens 5	38 %	57 %	50 %	75 %	nd	79 %	14 %	nd	nd
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	nd	80 %	80 %	nd	nd
Corte 6	63,9	69,4	63,9	63,9	nd	63,9	63,9	nd	nd
Sens 6	23 %	29 %	25 %	56 %	nd	64 %	14 %	nd	nd
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	nd	90 %	90 %	nd	nd
OR Cuart 2	1,0	2,0	0,50	>2,0	nd	>2,0	1,0	nd	nd
Valor p	1,0	0,57	0,57	<0,57	nd	<0,57	1,00	nd	nd
95 % CI de	0,20	0,18	0,045	>0,18	nd	>0,18	0,062	nd	nd
OR Cuart 2	5,0	22	5,5	nc	nd	nc	16	nd	nd
OR Cuart 3	0,66	0	0,50	>2,0	nd	>1,0	2,0	nd	nd
Valor p	0,66	nc	0,57	<0,57	nd	<1,00	0,57	nd	nd
95 % CI de	0,11	nc	0,045	>0,18	nd	>0,062	0,18	nd	nd
OR Cuart 3	4,0	nc	5,5	nc	nd	nc	22	nd	nd
OR Cuart 4	1,7	4,0	2,0	>13	nd	>12	3,0	nd	nd
Valor p	0,48	0,21	0,42	<0,015	nd	<0,019	0,34	nd	nd
95 % CI de	0,40	0,45	0,36	>1,6	nd	>1,5	0,31	nd	nd
OR Cuart 4	7,1	36	11	nc	nd	nc	29	nd	nd

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,14	3,73	3,14	2,84	nd	nd
Promedio	6,63	5,14	6,63	7,07	nd	nd
D.E.	13,6	5,61	13,6	8,20	nd	nd
p (prueba de la t)		0,73		0,92	nd	nd
Mín	0,00408	0,348	0,00408	0,682	nd	nd
Máx	249	18,9	249	24,9	nd	nd
n (Muestra)	534	10	534	11	nd	nd
n (Paciente)	204	10	204	11	nd	nd

ES 2 585 184 T3

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,08	4,33	3,08	2,79	nd	nd
Promedio	6,47	4,83	6,47	5,67	nd	nd
D.E.	14,1	2,60	14,1	6,68	nd	nd
p (prueba de la t)		0,76		0,87	nd	nd
Mín	0,00408	0,550	0,00408	0,682	nd	nd
Máx	249	8,18	249	19,4	nd	nd
n (Muestra)	454	7	454	8	nd	nd
n (Paciente)	168	7	168	8	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,48	nd	0,57	0,55	nd	0,52	nd	nd	nd
EE	0,093	nd	0,11	0,090	nd	0,10	nd	nd	nd
p	0,87	nd	0,52	0,55	nd	0,88	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	534	nd	454	534	nd	454	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	10	nd	7	11	nd	8	nd	nd	nd
Corte 1	2,27	nd	4,15	2,34	nd	2,34	nd	nd	nd
Sens 1	70 %	nd	71 %	73 %	nd	75 %	nd	nd	nd
Espec 1	40 %	nd	59 %	41 %	nd	42 %	nd	nd	nd
Corte 2	0,539	nd	3,28	2,16	nd	1,50	nd	nd	nd
Sens 2	80 %	nd	86 %	82 %	nd	88 %	nd	nd	nd
Espec 2	11 %	nd	51 %	39 %	nd	31 %	nd	nd	nd
Corte 3	0,420	nd	0,539	1,50	nd	0,676	nd	nd	nd
Sens 3	90 %	nd	100 %	91 %	nd	100 %	nd	nd	nd
Espec 3	7 %	nd	11 %	31 %	nd	13 %	nd	nd	nd
Corte 4	6,36	nd	6,11	6,36	nd	6,11	nd	nd	nd
Sens 4	30 %	nd	29 %	27 %	nd	25 %	nd	nd	nd
Espec 4	70 %	nd	70 %	70 %	nd	70 %	nd	nd	nd
Corte 5	9,31	nd	8,93	9,31	nd	8,93	nd	nd	nd
Sens 5	10 %	nd	0 %	27 %	nd	25 %	nd	nd	nd
Espec 5	80 %	nd	80 %	80 %	nd	80 %	nd	nd	nd
Corte 6	15,0	nd	14,3	15,0	nd	14,3	nd	nd	nd
Sens 6	10 %	nd	0 %	18 %	nd	12 %	nd	nd	nd
Espec 6	90 %	nd	91 %	90 %	nd	91 %	nd	nd	nd
OR Cuart 2	2,0	nd	0	5,2	nd	4,1	nd	nd	nd
Valor p	0,42	nd	nc	0,14	nd	0,21	nd	nd	nd
95 % CI de	0,37	nd	nc	0,59	nd	0,45	nd	nd	nd
OR Cuart 2	11	nd	nc	45	nd	37	nd	nd	nd
OR Cuart 3	0,50	nd	4,1	2,0	nd	1,0	nd	nd	nd
Valor p	0,57	nd	0,21	0,57	nd	1,0	nd	nd	nd
95 % CI de	0,044	nd	0,45	0,18	nd	0,062	nd	nd	nd
OR Cuart 3	5,5	nd	37	22	nd	16	nd	nd	nd
OR Cuart 4	1,5	nd	2,0	3,0	nd	2,0	nd	nd	nd
Valor p	0,65	nd	0,57	0,34	nd	0,57	nd	nd	nd
95 % CI de	0,25	nd	0,18	0,31	nd	0,18	nd	nd	nd
OR Cuart 4	9,2	nd	22	29	nd	22	nd	nd	nd

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	52,8	68,7	52,8	226	52,8	102
Promedio	76,8	280	76,8	332	76,8	151
D.E.	80,0	492	80,0	315	80,0	123
p (prueba de la t)		1,4E-13		3,2E-28		0,015
Mín	1,00E-9	23,1	1,00E-9	20,4	1,00E-9	33,8
Máx	694	1830	694	1250	694	382
n (Muestra)	933	13	933	16	933	7
n (Paciente)	344	13	344	16	344	7

5

sCr solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	54,0	163	nd	nd	nd	nd

ES 2 585 184 T3

Promedio	84,3	201	nd	nd	nd	nd
D.E.	111	203	nd	nd	nd	nd
p (prueba de la t)		0,0058	nd	nd	nd	nd
Mín	1,00E-9	23,1	nd	nd	nd	nd
Máx	1830	594	nd	nd	nd	nd
n (Muestra)	970	7	nd	nd	nd	nd
n (Paciente)	354	7	nd	nd	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	53,6	114	53,6	283	nd	nd
Promedio	76,5	375	76,5	354	nd	nd
D.E.	76,0	615	76,0	332	nd	nd
p (prueba de la t)		5,7E-18		2,0E-30	nd	nd
Mín	1,00E-9	46,5	1,00E-9	20,4	nd	nd
Máx	543	1830	543	1250	nd	nd
n (Muestra)	800	8	800	14	nd	nd
n (Paciente)	263	8	263	14	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,69	0,70	0,73	0,86	nd	0,85	0,73	nd	nd
EE	0,082	0,11	0,10	0,059	nd	0,065	0,11	nd	nd
p	0,023	0,069	0,024	1,8E-9	nd	5,3E-8	0,037	nd	nd
n. Cohorte 1	933	970	800	933	nd	800	933	nd	nd
n. Cohorte 2	13	7	8	16	nd	14	7	nd	nd
Corte 1	49,1	68,6	57,5	118	nd	118	74,9	nd	nd
Sens 1	77 %	71 %	75 %	75 %	nd	71 %	71 %	nd	nd
Espec 1	47 %	61 %	54 %	82 %	nd	82 %	67 %	nd	nd
Corte 2	46,5	39,0	49,1	104	nd	99,9	51,8	nd	nd
Sens 2	85 %	86 %	88 %	81 %	nd	86 %	86 %	nd	nd
Espec 2	45 %	35 %	46 %	79 %	nd	78 %	49 %	nd	nd
Corte 3	39,0	23,1	46,5	65,8	nd	65,8	33,8	nd	nd
Sens 3	92 %	100 %	100 %	94 %	nd	93 %	100 %	nd	nd
Espec 3	36 %	19 %	44 %	61 %	nd	60 %	30 %	nd	nd
Corte 4	82,1	84,7	82,1	82,1	nd	82,1	82,1	nd	nd
Sens 4	46 %	57 %	50 %	88 %	nd	86 %	57 %	nd	nd
Espec 4	70 %	70 %	70 %	70 %	nd	70 %	70 %	nd	nd
Corte 5	110	118	110	110	nd	110	110	nd	nd
Sens 5	46 %	57 %	50 %	75 %	nd	71 %	43 %	nd	nd
Espec 5	80 %	80 %	80 %	80 %	nd	80 %	80 %	nd	nd
Corte 6	159	175	159	159	nd	159	159	nd	nd
Sens 6	46 %	43 %	50 %	56 %	nd	57 %	43 %	nd	nd
Espec 6	90 %	90 %	90 %	90 %	nd	90 %	90 %	nd	nd
OR Cuart 2	3,0	1,0	>2,0	0	nd	0	>2,0	nd	nd
Valor p	0,34	1,0	<0,57	nc	nd	nc	<0,57	nd	nd
95 % CI de	0,31	0,062	>0,18	nc	nd	nc	>0,18	nd	nd
OR Cuart 2	29	16	nc	nc	nd	nc	nc	nd	nd
OR Cuart 3	3,0	1,0	>2,0	1,0	nd	1,0	>1,0	nd	nd
Valor p	0,34	1,0	<0,57	1,0	nd	1,0	<1,00	nd	nd
95 % CI de	0,31	0,062	>0,18	0,062	nd	0,062	>0,062	nd	nd
OR Cuart 3	29	16	nc	16	nd	16	nc	nd	nd
OR Cuart 4	6,1	4,0	>4,1	15	nd	13	>4,1	nd	nd
Valor p	0,095	0,21	<0,21	0,0096	nd	0,015	<0,21	nd	nd
95 % CI de	0,73	0,45	>0,45	1,9	nd	1,6	>0,45	nd	nd
OR Cuart 4	51	36	nc	110	nd	98	nc	nd	nd

5 Tabla 10: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de EDTA obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0, R, o I) y en muestras de EDTA obtenidas de la cohorte 2 (sujetos que evolucionaron al período RIFLE F) a las 0, 24 horas y 48 horas antes de que el sujeto alcanzara el período RIFLE I.

Antígeno de cáncer 19-9

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	0,244	0,663	nd	nd

ES 2 585 184 T3

Promedio	nd	nd	0,645	1,43	nd	nd
D.E.	nd	nd	2,70	1,89	nd	nd
p (prueba de la t)	nd	nd		0,48	nd	nd
Mín	nd	nd	1,00E-9	0,401	nd	nd
Máx	nd	nd	41,6	5,26	nd	nd
n (Muestra)	nd	nd	248	6	nd	nd
n (Paciente)	nd	nd	158	6	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	nd	nd	nd	0,82	nd	nd	nd	nd	nd
EE	nd	nd	nd	0,11	nd	nd	nd	nd	nd
p	nd	nd	nd	0,0022	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	nd	nd	nd	248	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	nd	nd	nd	6	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 1	nd	nd	nd	0,586	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 1	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 1	nd	nd	nd	77 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 2	nd	nd	nd	0,586	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 2	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 2	nd	nd	nd	77 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 3	nd	nd	nd	0,374	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 3	nd	nd	nd	100 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 3	nd	nd	nd	67 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 4	nd	nd	nd	0,452	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 4	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 4	nd	nd	nd	71 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 5	nd	nd	nd	0,633	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 5	nd	nd	nd	50 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 5	nd	nd	nd	81 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 6	nd	nd	nd	1,41	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 6	nd	nd	nd	17 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 6	nd	nd	nd	90 %	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nd	nd	nd	>0	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<nc	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	>1,0	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<0,99	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>0,062	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	>5,3	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<0,13	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>0,61	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd

Quimiocina con motivo C-C 13

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	21,0	30,9	nd	nd
Promedio	nd	nd	61,7	29,1	nd	nd
D.E.	nd	nd	207	27,1	nd	nd
p (prueba de la t)	nd	nd		0,70	nd	nd
Mín	nd	nd	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd
Máx	nd	nd	2520	68,2	nd	nd
n (Muestra)	nd	nd	177	6	nd	nd
n (Paciente)	nd	nd	126	6	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	nd	nd	nd	0,50	nd	nd	nd	nd	nd
EE	nd	nd	nd	0,12	nd	nd	nd	nd	nd
p	nd	nd	nd	0,99	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	nd	nd	nd	177	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	nd	nd	nd	6	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 1	nd	nd	nd	0	nd	nd	nd	nd	nd

ES 2 585 184 T3

Sens 1	nd	nd	nd	100 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 1	nd	nd	nd	0 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 2	nd	nd	nd	0	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 2	nd	nd	nd	100 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 2	nd	nd	nd	0 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 3	nd	nd	nd	0	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 3	nd	nd	nd	100 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 3	nd	nd	nd	0 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 4	nd	nd	nd	54,3	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 4	nd	nd	nd	17 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 4	nd	nd	nd	71 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 5	nd	nd	nd	72,2	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 5	nd	nd	nd	0 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 5	nd	nd	nd	81 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 6	nd	nd	nd	111	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 6	nd	nd	nd	0 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 6	nd	nd	nd	90 %	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nd	nd	nd	2,0	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	0,56	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	0,18	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nd	nd	nd	23	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	3,1	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	0,33	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	0,31	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	31	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	0	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd

Quimiocina con motivo C-X-C 6

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	28,2	32,4	nd	nd
Promedio	nd	nd	45,6	31,0	nd	nd
D.E.	nd	nd	50,4	15,9	nd	nd
p (prueba de la t)	nd	nd		0,48	nd	nd
Mín	nd	nd	3,49	9,69	nd	nd
Máx	nd	nd	311	48,8	nd	nd
n (Muestra)	nd	nd	178	6	nd	nd
n (Paciente)	nd	nd	127	6	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	nd	nd	nd	0,49	nd	nd	nd	nd	nd
EE	nd	nd	nd	0,12	nd	nd	nd	nd	nd
p	nd	nd	nd	0,96	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	nd	nd	nd	178	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	nd	nd	nd	6	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 1	nd	nd	nd	17,9	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 1	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 1	nd	nd	nd	34 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 2	nd	nd	nd	17,9	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 2	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 2	nd	nd	nd	34 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 3	nd	nd	nd	9,55	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 3	nd	nd	nd	100 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 3	nd	nd	nd	9 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 4	nd	nd	nd	45,4	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 4	nd	nd	nd	17 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 4	nd	nd	nd	70 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 5	nd	nd	nd	63,5	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 5	nd	nd	nd	0 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 5	nd	nd	nd	80 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 6	nd	nd	nd	107	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 6	nd	nd	nd	0 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 6	nd	nd	nd	90 %	nd	nd	nd	nd	nd

ES 2 585 184 T3

OR Cuart 2	nd	nd	nd	>3,2	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<0,32	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>0,32	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	>2,1	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<0,55	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>0,18	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	>1,0	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<0,99	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>0,062	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd

Factor de coagulación VII

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	301	274	301	191	nd	nd
Promedio	321	283	321	218	nd	nd
D.E.	174	138	174	135	nd	nd
p (prueba de la t)		0,45		0,052	nd	nd
Mín	2,08	77,8	2,08	32,8	nd	nd
Máx	1020	549	1020	418	nd	nd
n (Muestra)	551	12	551	11	nd	nd
n (Paciente)	213	12	213	11	nd	nd

UO solo	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	289	379	289	286	nd	nd
Promedio	307	384	307	231	nd	nd
D.E.	165	151	165	138	nd	nd
p (prueba de la t)		0,19		0,18	nd	nd
Mín	8,62	158	8,62	32,8	nd	nd
Máx	1020	611	1020	418	nd	nd
n (Muestra)	465	8	465	9	nd	nd
n (Paciente)	174	8	174	9	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,45	nd	0,65	0,33	nd	0,38	nd	nd	nd
EE	0,087	nd	0,11	0,091	nd	0,10	nd	nd	nd
p	0,54	nd	0,16	0,067	nd	0,23	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	551	nd	465	551	nd	465	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	12	nd	8	11	nd	9	nd	nd	nd
Corte 1	192	nd	283	101	nd	100	nd	nd	nd
Sens 1	75 %	nd	75 %	73 %	nd	78 %	nd	nd	nd
Espec 1	28 %	nd	49 %	8 %	nd	8 %	nd	nd	nd
Corte 2	156	nd	261	79,5	nd	79,5	nd	nd	nd
Sens 2	83 %	nd	88 %	82 %	nd	89 %	nd	nd	nd
Espec 2	18 %	nd	45 %	5 %	nd	6 %	nd	nd	nd
Corte 3	130	nd	156	74,8	nd	25,4	nd	nd	nd
Sens 3	92 %	nd	100 %	91 %	nd	100 %	nd	nd	nd
Espec 3	12 %	nd	19 %	5 %	nd	1 %	nd	nd	nd
Corte 4	403	nd	383	403	nd	383	nd	nd	nd
Sens 4	17 %	nd	38 %	9 %	nd	11 %	nd	nd	nd
Espec 4	70 %	nd	70 %	70 %	nd	70 %	nd	nd	nd
Corte 5	469	nd	448	469	nd	448	nd	nd	nd
Sens 5	8 %	nd	38 %	0 %	nd	0 %	nd	nd	nd
Espec 5	80 %	nd	80 %	80 %	nd	80 %	nd	nd	nd
Corte 6	563	nd	530	563	nd	530	nd	nd	nd
Sens 6	0 %	nd	25 %	0 %	nd	0 %	nd	nd	nd
Espec 6	90 %	nd	90 %	90 %	nd	90 %	nd	nd	nd
OR Cuart 2	1,0	nd	2,0	>5,2	nd	3,1	nd	nd	nd
Valor p	1,0	nd	0,57	<0,13	nd	0,33	nd	nd	nd
95 % CI de	0,14	nd	0,18	>0,60	nd	0,32	nd	nd	nd
OR Cuart 2	7,2	nd	23	nc	nd	30	nd	nd	nd
OR Cuart 3	2,6	nd	2,0	>1,0	nd	1,0	nd	nd	nd

Valor p	0,27	nd	0,57	<1,00	nd	1,0	nd	nd	nd
95 % CI de	0,49	nd	0,18	>0,062	nd	0,062	nd	nd	nd
OR Cuart 3	13	nd	23	nc	nd	16	nd	nd	nd
OR Cuart 4	1,5	nd	3,0	>5,2	nd	4,1	nd	nd	nd
Valor p	0,65	nd	0,34	<0,13	nd	0,21	nd	nd	nd
95 % CI de	0,25	nd	0,31	>0,60	nd	0,46	nd	nd	nd
OR Cuart 4	9,3	nd	30	nc	nd	38	nd	nd	nd

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

sCr o UO	0 h antes del período de LRA		24 h antes del período de LRA		48 h antes del período de LRA	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	69,2	172	nd	nd
Promedio	nd	nd	74,9	194	nd	nd
D.E.	nd	nd	32,9	137	nd	nd
p (prueba de la t)	nd	nd		6,6E-13	nd	nd
Mín	nd	nd	18,6	53,8	nd	nd
Máx	nd	nd	250	437	nd	nd
n (Muestra)	nd	nd	248	6	nd	nd
n (Paciente)	nd	nd	158	6	nd	nd

	0 h antes del período de LRA			24 h antes del período de LRA			48 h antes del período de LRA		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	nd	nd	nd	0,84	nd	nd	nd	nd	nd
EE	nd	nd	nd	0,10	nd	nd	nd	nd	nd
p	nd	nd	nd	9,7E-4	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 1	nd	nd	nd	248	nd	nd	nd	nd	nd
n. Cohorte 2	nd	nd	nd	6	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 1	nd	nd	nd	93,0	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 1	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 1	nd	nd	nd	78 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 2	nd	nd	nd	93,0	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 2	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 2	nd	nd	nd	78 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 3	nd	nd	nd	53,5	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 3	nd	nd	nd	100 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 3	nd	nd	nd	30 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 4	nd	nd	nd	85,5	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 4	nd	nd	nd	83 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 4	nd	nd	nd	70 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 5	nd	nd	nd	96,3	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 5	nd	nd	nd	67 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 5	nd	nd	nd	80 %	nd	nd	nd	nd	nd
Corte 6	nd	nd	nd	116	nd	nd	nd	nd	nd
Sens 6	nd	nd	nd	67 %	nd	nd	nd	nd	nd
Espec 6	nd	nd	nd	90 %	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nd	nd	nd	>1,0	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<1,0	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>0,061	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 2	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	>0	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<nc	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 3	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	>5,3	nd	nd	nd	nd	nd
Valor p	nd	nd	nd	<0,13	nd	nd	nd	nd	nd
95 % CI de	nd	nd	nd	>0,61	nd	nd	nd	nd	nd
OR Cuart 4	nd	nd	nd	nc	nd	nd	nd	nd	nd

- 5 Tabla 11: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de orinas incluidas en el ensayo obtenidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0 o R en las 48 h) y en muestras de orinas incluidas en el ensayo obtenidas de la cohorte 2 (sujetos que alcanzaron el período RIFLE I o F en las 48 h). Las muestras incluidas en el estudio de pacientes ya en el período RIFLE I o F se incluyeron en la cohorte 2.

Antígeno de cáncer 19-9

	sCr o UO	sCr solo	UO solo
--	----------	----------	---------

ES 2 585 184 T3

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	26,6	42,2	nd	nd	27,4	51,5
Promedio	107	282	nd	nd	106	305
D.E.	259	668	nd	nd	256	694
p (prueba de la t)		0,036	nd	nd		0,030
Mín	1,00E-9	1,00E-9	nd	nd	1,00E-9	1,00E-9
Máx	2000	2940	nd	nd	2000	2940
n (Muestra)	109	24	nd	nd	90	22
n (Paciente)	109	24	nd	nd	90	22

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,60	nd	0,60
EE	0,066	nd	0,070
p	0,15	nd	0,13
n. Cohorte 1	109	nd	90
n. Cohorte 2	24	nd	22
Corte 1	23,0	nd	23,0
Sens 1	71 %	nd	73 %
Espec 1	46 %	nd	42 %
Corte 2	9,92	nd	18,7
Sens 2	83 %	nd	82 %
Espec 2	27 %	nd	39 %
Corte 3	5,76	nd	9,72
Sens 3	92 %	nd	91 %
Espec 3	20 %	nd	26 %
Corte 4	63,8	nd	57,3
Sens 4	33 %	nd	45 %
Espec 4	71 %	nd	70 %
Corte 5	117	nd	114
Sens 5	33 %	nd	36 %
Espec 5	81 %	nd	80 %
Corte 6	240	nd	240
Sens 6	17 %	nd	18 %
Espec 6	91 %	nd	90 %
OR Cuart 2	1,3	nd	1,3
Valor p	0,72	nd	0,72
95 % CI de	0,31	nd	0,31
OR Cuart 2	5,3	nd	5,5
OR Cuart 3	2,0	nd	1,3
Valor p	0,33	nd	0,72
95 % CI de	0,51	nd	0,31
OR Cuart 3	7,4	nd	5,5
OR Cuart 4	2,2	nd	2,4
Valor p	0,23	nd	0,20
95 % CI de	0,60	nd	0,63
OR Cuart 4	8,3	nd	9,2

Quimiocina con motivo C-X-C 6

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	13,3	33,1	15,0	42,2	14,9	33,4
Promedio	27,7	104	38,1	120	28,4	111
D.E.	53,4	188	90,0	195	51,5	197
p (prueba de la t)		6,4E-9		0,0036		8,9E-8
Mín	1,00E-9	1,62	1,00E-9	1,62	1,00E-9	3,96
Máx	561	909	909	698	561	909
n (Muestra)	296	61	342	12	217	55
n (Paciente)	296	61	342	12	217	55

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,71	0,70	0,71
EE	0,039	0,086	0,042
p	7,0E-8	0,017	8,0E-7
n. Cohorte 1	296	342	217

ES 2 585 184 T3

n. Cohorte 2	61	12	55
Corte 1	17,2	18,8	17,2
Sens 1	70 %	75 %	71 %
Espec 1	58 %	58 %	55 %
Corte 2	11,5	11,5	12,3
Sens 2	80 %	83 %	80 %
Espec 2	45 %	41 %	44 %
Corte 3	8,44	10,6	8,22
Sens 3	90 %	92 %	91 %
Espec 3	38 %	40 %	34 %
Corte 4	26,0	28,7	27,4
Sens 4	57 %	58 %	58 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %
Corte 5	37,4	42,2	37,4
Sens 5	48 %	50 %	49 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %
Corte 6	53,8	62,4	53,8
Sens 6	33 %	42 %	33 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	1,8	2,0	2,4
Valor p	0,30	0,57	0,12
95 % CI de	0,61	0,18	0,80
OR Cuart 2	5,0	22	7,4
OR Cuart 3	3,0	3,1	3,0
Valor p	0,028	0,34	0,050
95 % CI de	1,1	0,31	1,00
OR Cuart 3	8,2	30	8,9
OR Cuart 4	6,6	6,3	7,8
Valor p	8,5E-5	0,092	9,8E-5
95 % CI de	2,6	0,74	2,8
OR Cuart 4	17	53	22

Factor de coagulación VII

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3,72	7,55	4,03	13,2	3,86	7,85
Promedio	6,34	11,8	7,00	16,5	6,29	10,9
D.E.	7,90	11,2	8,33	15,3	7,90	9,42
p (prueba de la t)		0,0011		0,0029		0,0069
Min	0,00408	0,348	0,00408	0,348	0,00408	0,682
Máx	48,9	47,7	48,9	47,7	48,9	36,7
n (Muestra)	139	35	165	8	112	30
n (Paciente)	139	35	165	8	112	30

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,67	0,72	0,67
EE	0,054	0,10	0,059
p	0,0017	0,038	0,0031
n. Cohorte 1	139	165	112
n. Cohorte 2	35	8	30
Corte 1	4,79	6,05	4,79
Sens 1	71 %	75 %	70 %
Espec 1	57 %	65 %	57 %
Corte 2	2,33	5,29	2,33
Sens 2	80 %	88 %	80 %
Espec 2	40 %	58 %	40 %
Corte 3	1,01	0,313	1,24
Sens 3	91 %	100 %	90 %
Espec 3	18 %	3 %	23 %
Corte 4	7,01	7,52	7,27
Sens 4	54 %	50 %	57 %
Espec 4	71 %	70 %	71 %
Corte 5	9,02	10,2	8,49
Sens 5	43 %	50 %	43 %
Espec 5	81 %	80 %	80 %
Corte 6	15,7	18,7	14,3

ES 2 585 184 T3

Sens 6	31 %	50 %	33 %
Espec 6	91 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	0,97	0	0,75
Valor p	0,97	nc	0,69
95 % CI de	0,26	nc	0,18
OR Cuart 2	3,6	nc	3,1
OR Cuart 3	2,3	3,1	1,8
Valor p	0,16	0,33	0,36
95 % CI de	0,71	0,31	0,52
OR Cuart 3	7,4	32	6,1
OR Cuart 4	3,9	4,2	3,4
Valor p	0,017	0,21	0,040
95 % CI de	1,3	0,45	1,1
OR Cuart 4	12	39	11

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	51,1	131	57,2	306	54,4	131
Promedio	73,2	213	90,2	295	76,6	209
D.E.	75,7	221	115	240	78,9	217
p (prueba de la t)		1,7E-16		1,7E-8		3,1E-12
Mín	1,06	20,4	1,06	23,1	1,06	20,4
Máx	533	1250	1250	694	533	1250
n (Muestra)	294	61	340	12	215	55
n (Paciente)	294	61	340	12	215	55

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,77	0,76	0,76
EE	0,037	0,082	0,040
p	1,3E-12	0,0015	3,9E-11
n. Cohorte 1	294	340	215
n. Cohorte 2	61	12	55
Corte 1	73,6	88,9	73,6
Sens 1	70 %	75 %	71 %
Espec 1	67 %	69 %	64 %
Corte 2	55,8	39,0	61,3
Sens 2	80 %	83 %	80 %
Espec 2	55 %	35 %	55 %
Corte 3	38,2	23,1	38,4
Sens 3	90 %	92 %	91 %
Espec 3	38 %	20 %	38 %
Corte 4	82,8	90,1	85,1
Sens 4	67 %	67 %	65 %
Espec 4	70 %	70 %	70 %
Corte 5	102	120	104
Sens 5	59 %	67 %	58 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %
Corte 6	150	199	146
Sens 6	41 %	58 %	44 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	1,6	0,49	2,4
Valor p	0,40	0,57	0,16
95 % CI de	0,51	0,044	0,70
OR Cuart 2	5,2	5,6	8,2
OR Cuart 3	3,1	0,49	3,8
Valor p	0,038	0,57	0,027
95 % CI de	1,1	0,044	1,2
OR Cuart 3	9,0	5,6	12
OR Cuart 4	10	4,3	12
Valor p	4,9E-6	0,070	1,6E-5
95 % CI de	3,8	0,89	3,8
OR Cuart 4	28	21	36

5 Tabla 12: Comparación de los niveles de marcadores en muestras de EDTA incluidas en el ensayo obtenidas de la

cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del período RIFLE 0 o R en las 48 h) y en muestras de EDTA incluidas en el ensayo obtenidas de la cohorte 2 (sujetos que alcanzan el período RIFLE I o F en las 48 h). Las muestras incluidas en el ensayo de pacientes ya en el período I o F se incluyeron en la cohorte 2.

Antígeno de cáncer 19-9

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,228	0,552	nd	nd	0,228	0,452
Promedio	0,462	0,989	nd	nd	0,503	0,942
D.E.	0,734	1,34	nd	nd	0,784	1,41
p (prueba de la t)		0,020	nd	nd		0,089
Mín	1,00E-9	0,0291	nd	nd	1,00E-9	0,0291
Máx	5,30	5,26	nd	nd	5,30	5,26
n (Muestra)	78	20	nd	nd	67	17
n (Paciente)	78	20	nd	nd	67	17

5

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,70	nd	0,65
EE	0,071	nd	0,079
p	0,0042	nd	0,054
n. Cohorte 1	78	nd	67
n. Cohorte 2	20	nd	17
Corte 1	0,332	nd	0,259
Sens 1	70 %	nd	71 %
Espec 1	68 %	nd	54 %
Corte 2	0,257	nd	0,228
Sens 2	80 %	nd	82 %
Espec 2	56 %	nd	51 %
Corte 3	0,147	nd	0,134
Sens 3	90 %	nd	94 %
Espec 3	32 %	nd	28 %
Corte 4	0,361	nd	0,523
Sens 4	65 %	nd	47 %
Espec 4	71 %	nd	70 %
Corte 5	0,633	nd	0,652
Sens 5	35 %	nd	29 %
Espec 5	81 %	nd	81 %
Corte 6	1,34	nd	1,52
Sens 6	15 %	nd	12 %
Espec 6	91 %	nd	91 %
OR Cuart 2	4,4	nd	1,6
Valor p	0,20	nd	0,64
95 % CI de	0,45	nd	0,24
OR Cuart 2	42	nd	11
OR Cuart 3	12	nd	4,8
Valor p	0,028	nd	0,075
95 % CI de	1,3	nd	0,85
OR Cuart 3	100	nd	26
OR Cuart 4	8,9	nd	3,0
Valor p	0,049	nd	0,23
95 % CI de	1,0	nd	0,51
OR Cuart 4	79	nd	17

Quimiocina con motivo C-X-C 6

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	23,9	29,6	24,0	42,6	21,8	28,8
Promedio	38,1	38,9	37,0	51,3	38,1	34,3
D.E.	49,2	32,2	45,9	43,2	52,2	20,1
p (prueba de la t)		0,95		0,43		0,79
Mín	4,02	9,69	4,02	9,69	4,02	12,3
Máx	311	144	311	144	311	88,5
n (Muestra)	58	18	69	7	50	14
n (Paciente)	58	18	69	7	50	14

ES 2 585 184 T3

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,57	0,67	0,59
EE	0,079	0,12	0,089
p	0,35	0,14	0,30
n. Cohorte 1	58	69	50
n. Cohorte 2	18	7	14
Corte 1	23,3	39,7	23,3
Sens 1	72 %	71 %	71 %
Espec 1	48 %	74 %	52 %
Corte 2	16,7	26,0	16,7
Sens 2	83 %	86 %	86 %
Espec 2	33 %	59 %	36 %
Corte 3	10,5	8,88	15,8
Sens 3	94 %	100 %	93 %
Espec 3	17 %	7 %	32 %
Corte 4	38,9	38,9	38,7
Sens 4	44 %	71 %	43 %
Espec 4	71 %	71 %	70 %
Corte 5	46,0	45,4	46,0
Sens 5	17 %	29 %	14 %
Espec 5	81 %	81 %	80 %
Corte 6	66,6	66,6	61,7
Sens 6	11 %	14 %	7 %
Espec 6	91 %	91 %	90 %
OR Cuart 2	1,4	0	5,0
Valor p	0,68	nc	0,17
95 % CI de	0,27	nc	0,49
OR Cuart 2	7,4	nc	51
OR Cuart 3	3,1	4,8	9,0
Valor p	0,15	0,18	0,057
95 % CI de	0,66	0,48	0,94
OR Cuart 3	15	48	87
OR Cuart 4	1,4	2,1	3,5
Valor p	0,68	0,55	0,31
95 % CI de	0,27	0,18	0,32
OR Cuart 4	7,4	26	37

Factor de coagulación VII

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	287	225	280	173	276	268
Promedio	320	239	308	201	298	250
D.E.	182	142	179	90,2	159	149
p (prueba de la t)		0,014		0,077		0,14
Mín	2,08	12,2	2,08	75,6	35,7	12,2
Máx	950	571	950	380	809	571
n (Muestra)	140	36	166	9	112	31
n (Paciente)	140	36	166	9	112	31

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,37	0,32	0,42
EE	0,055	0,10	0,060
p	0,020	0,069	0,18
n. Cohorte 1	140	166	112
n. Cohorte 2	36	9	31
Corte 1	153	158	153
Sens 1	72 %	78 %	71 %
Espec 1	19 %	22 %	21 %
Corte 2	102	129	102
Sens 2	81 %	89 %	81 %
Espec 2	9 %	14 %	10 %
Corte 3	64,8	74,8	64,8
Sens 3	92 %	100 %	90 %
Espec 3	4 %	7 %	3 %
Corte 4	376	368	361

ES 2 585 184 T3

Sens 4	19 %	11 %	23 %
Espec 4	71 %	71 %	71 %
Corte 5	463	458	456
Sens 5	6 %	0 %	6 %
Espec 5	80 %	80 %	80 %
Corte 6	574	537	526
Sens 6	0 %	0 %	6 %
Espec 6	90 %	90 %	90 %
OR Cuart 2	1,4	>2,1	1,2
Valor p	0,56	<0,55	0,77
95 % CI de	0,44	>0,18	0,38
OR Cuart 2	4,5	nc	3,7
OR Cuart 3	1,4	>3,2	0,67
Valor p	0,56	<0,32	0,53
95 % CI de	0,44	>0,32	0,19
OR Cuart 3	4,5	nc	2,3
OR Cuart 4	3,0	>4,5	1,9
Valor p	0,047	<0,19	0,25
95 % CI de	1,0	>0,48	0,64
OR Cuart 4	8,6	nc	5,7

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7

	sCr o UO		sCr solo		UO solo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	73,2	97,8	nd	nd	73,5	96,3
Promedio	75,2	124	nd	nd	78,8	120
D.E.	31,9	95,9	nd	nd	32,8	100,0
p (prueba de la t)		2,3E-4	nd	nd		0,0049
Mín	18,6	43,7	nd	nd	38,1	43,7
Máx	188	437	nd	nd	188	437
n (Muestra)	78	20	nd	nd	67	17
n (Paciente)	78	20	nd	nd	67	17

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
ABC	0,68	nd	0,63
EE	0,072	nd	0,079
p	0,014	nd	0,11
n. Cohorte 1	78	nd	67
n. Cohorte 2	20	nd	17
Corte 1	66,7	nd	57,2
Sens 1	70 %	nd	71 %
Espec 1	46 %	nd	34 %
Corte 2	55,2	nd	53,3
Sens 2	80 %	nd	82 %
Espec 2	33 %	nd	28 %
Corte 3	52,0	nd	49,8
Sens 3	90 %	nd	94 %
Espec 3	23 %	nd	15 %
Corte 4	84,3	nd	86,1
Sens 4	60 %	nd	59 %
Espec 4	71 %	nd	70 %
Corte 5	91,7	nd	97,1
Sens 5	60 %	nd	47 %
Espec 5	81 %	nd	81 %
Corte 6	114	nd	128
Sens 6	40 %	nd	24 %
Espec 6	91 %	nd	91 %
OR Cuart 2	1,8	nd	1,4
Valor p	0,48	nd	0,68
95 % CI de	0,37	nd	0,27

	En la inclusión en el estudio		
	sCr o UO	sCr solo	UO solo
OR Cuart 2	8,3	nd	7,3

OR Cuart 3	0,30	nd	0,63
Valor p	0,32	nd	0,64
95 % CI de	0,029	nd	0,094
OR Cuart 3	3,2	nd	4,2
OR Cuart 4	5,5	nd	3,7
Valor p	0,021	nd	0,089
95 % CI de	1,3	nd	0,82
OR Cuart 4	23	nd	17

Ejemplo 7. Marcadores de lesión renal para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes

5 En el siguiente estudio se incluyeron pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se clasificó cada paciente por su estado renal como sin lesión (0), riesgo de lesión (R), lesión (I), e insuficiencia (F) de acuerdo con el período máximo alcanzado en el plazo de 48 horas de la inclusión como se determina por los criterios RIFLE. Se obtuvieron muestras de sangre anticoagulada en EDTA (10 ml) y muestras de orina (25-30 ml) de cada paciente en el momento de la inclusión en el estudio. Se midió cada uno de los marcadores por procedimientos de inmunoensayo estándar usando reactivos de ensayo comercialmente disponibles en las muestras de orina y el componente de plasma de las muestras de sangre obtenidas.

10 Se separó la población de pacientes en base a las concentraciones de marcadores usando valores umbrales que dividieron a la población en tres partes ("terciles"). Los pacientes con concentraciones de marcadores en el tercio inferior, medio y superior comprenden los terciles primero, segundo y tercero, respectivamente. Se calculó el riesgo relativo de mortalidad relacionada con LRA en el plazo de 7, 14 y 28 días para los terciles segundo y tercero, con relación a un valor de 1 para el primer tercil, como se indica en la siguiente tabla. "Mortalidad relacionada con LRA" o "muerte relacionada con LRA" se definió como muerte acompañada por un período RIFLE mínimo de R.

Tabla 13. Riesgo relativo de muerte relacionada con LRA en el plazo de 7, 14 y 28 días desde la inclusión para el tercer tercil en comparación con el primer tercil de las concentraciones de marcadores.

	Marcador	Riesgo relativo para el tercer tercil	p	Número total de pacientes	Número total de muertes relacionadas con LRA
Muerte relacionada con LRA en el plazo de 7 días después de la inclusión	proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7	5,5	0,02	355	16
	quimiocina con motivo C-X-C 6	3,0	0,09	356	16
Muerte relacionada con LRA en el plazo de 14 días después de la inclusión	proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7	6,5	0,01	355	20
	quimiocina con motivo C-X-C 6	4,0	0,03	356	20
Muerte relacionada con LRA en el plazo de 28 días después de la inclusión	proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7	4,7	0,01	355	22
	quimiocina con motivo C-X-C 6	3,0	0,05	356	22

Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de los modos de realización preferentes, y son ejemplares.

20

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ASTUTE MEDICAL, INC.

25 <120> PROCEDIMIENTOS Y COMPOSICIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LESIÓN RENAL E INSUFICIENCIA RENAL

<130> BLG14563PCTEPD1

30 <140> para asignarse
<141> 04-02-2011

<150> US61/374,060
<151> 16-08-2010

35 <150> US61/302,021
<151> 05-02-2010

<150> US61/302,025
 <151> 05-02-2010

5 <150> US61/302,026
 <151> 05-02-2010

<150> US61/302,027
 <151> 05-02-2010

10 <150> US61/302,036
 <151> 05-02-2010

<160> 4

15 <170> PatentIn versión 3,5

<210> 1
 <211> 466
 <212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 1

Met Val Ser Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Leu Leu Leu Gly Leu Gln
 1 5 10 15

Gly Cys Leu Ala Ala Gly Gly Val Ala Lys Ala Ser Gly Gly Glu Thr
 20 25 30

Arg Asp Met Pro Trp Lys Pro Gly Pro His Arg Val Phe Val Thr Gln
 35 40 45

Glu Glu Ala His Gly Val Leu His Arg Arg Arg Arg Ala Asn Ala Phe
 50 55 60

Leu Glu Glu Leu Arg Pro Gly Ser Leu Glu Arg Glu Cys Lys Glu Glu
 65 70 75 80

Gln Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Ile Phe Lys Asp Ala Glu Arg
 85 90 95

Thr Lys Leu Phe Trp Ile Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr
 115 120 125

Ile Cys Phe Cys Leu Pro Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His
 130 135 140

Lys Asp Asp Gln Leu Ile Cys Val Asn Glu Asn Gly Gly Cys Glu Gln
 145 150 155 160

Tyr Cys Ser Asp His Thr Gly Thr Lys Arg Ser Cys Arg Cys His Glu
 165 170 175

Gly Tyr Ser Leu Leu Ala Asp Gly Val Ser Cys Thr Pro Thr Val Glu
 180 185 190

Tyr Pro Cys Gly Lys Ile Pro Ile Leu Glu Lys Arg Asn Ala Ser Lys
 195 200 205

Pro Gln Gly Arg Ile Val Gly Gly Lys Val Cys Pro Lys Gly Glu Cys
 210 215 220

Pro Trp Gln Val Leu Leu Leu Val Asn Gly Ala Gln Leu Cys Gly Gly
 225 230 235 240

Thr Leu Ile Asn Thr Ile Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Phe Asp
 245 250 255

Lys Ile Lys Asn Trp Arg Asn Leu Ile Ala Val Leu Gly Glu His Asp
 260 265 270

Leu Ser Glu His Asp Gly Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val
 275 280 285

Ile Ile Pro Ser Thr Tyr Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala
 290 295 300

Leu Leu Arg Leu His Gln Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Leu Pro Glu Arg Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val
 325 330 335

Arg Phe Ser Leu Val Ser Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala
 340 345 350

Thr Ala Leu Glu Leu Met Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln
 355 360 365

Asp Cys Leu Gln Gln Ser Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr
 370 375 380

Glu Tyr Met Phe Cys Ala Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys
 385 390 395 400

Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp
 405 410 415

Tyr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly
 420 425 430

His Phe Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln
 435 440 445

Lys Leu Met Arg Ser Glu Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro
 450 455 460

Phe Pro
 465

<211> 2
 <211> 282
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 Met Glu Arg Pro Ser Leu Arg Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ala Gly Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Thr Cys
 20 25 30

Gly Pro Cys Glu Pro Ala Ser Cys Pro Pro Leu Pro Pro Leu Gly Cys
 35 40 45

Leu Leu Gly Glu Thr Arg Asp Ala Cys Gly Cys Cys Pro Met Cys Ala
 50 55 60

Arg Gly Glu Gly Glu Pro Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Arg Gly Tyr
 65 70 75 80

Cys Ala Pro Gly Met Glu Cys Val Lys Ser Arg Lys Arg Arg Lys Gly
 85 90 95

10

Lys Ala Gly Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Val Ser Gly Val Cys Val
 100 105 110

Cys Lys Ser Arg Tyr Pro Val Cys Gly Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Pro
 115 120 125

Ser Gly Cys Gln Leu Arg Ala Ala Ser Gln Arg Ala Glu Ser Arg Gly
 130 135 140

Glu Lys Ala Ile Thr Gln Val Ser Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro
 145 150 155 160

Ser Ile Val Thr Pro Pro Lys Asp Ile Trp Asn Val Thr Gly Ala Gln
 165 170 175

Val Tyr Leu Ser Cys Glu Val Ile Gly Ile Pro Thr Pro Val Leu Ile
 180 185 190

Trp Asn Lys Val Lys Arg Gly His Tyr Gly Val Gln Arg Thr Glu Leu
 195 200 205

Leu Pro Gly Asp Arg Asp Asn Leu Ala Ile Gln Thr Arg Gly Gly Pro
 210 215 220

Glu Lys His Glu Val Thr Gly Trp Val Leu Val Ser Pro Leu Ser Lys
 225 230 235 240

Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Glu Cys His Ala Ser Asn Ser Gln Gly Gln
 245 250 255

Ala Ser Ala Ser Ala Lys Ile Thr Val Val Asp Ala Leu His Glu Ile
 260 265 270

Pro Val Lys Lys Gly Glu Gly Ala Glu Leu
 275 280

<210> 3
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 3
 Met Ser Leu Pro Ser Ser Arg Ala Ala Arg Val Pro Gly Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Cys Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Leu Leu Thr Pro Pro Gly
 20 25 30

10

Pro Leu Ala Ser Ala Gly Pro Val Ser Ala Val Leu Thr Glu Leu Arg
 35 40 45

Cys Thr Cys Leu Arg Val Thr Leu Arg Val Asn Pro Lys Thr Ile Gly
 50 55 60

Lys Leu Gln Val Phe Pro Ala Gly Pro Gln Cys Ser Lys Val Glu Val
 65 70 75 80

Val Ala Ser Leu Lys Asn Gly Lys Gln Val Cys Leu Asp Pro Glu Ala
 85 90 95

Pro Phe Leu Lys Lys Val Ile Gln Lys Ile Leu Asp Ser Gly Asn Lys
 100 105 110

Lys Asn

<210> 4

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Lys Val Ser Ala Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Met Thr Ala Ala
 1 5 10 15

Phe Asn Pro Gln Gly Leu Ala Gln Pro Asp Ala Leu Asn Val Pro Ser
 20 25 30

Thr Cys Cys Phe Thr Phe Ser Ser Lys Lys Ile Ser Leu Gln Arg Leu
 35 40 45

Lys Ser Tyr Val Ile Thr Thr Ser Arg Cys Pro Gln Lys Ala Val Ile
 50 55 60

Phe Arg Thr Lys Leu Gly Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Glu Lys
 65 70 75 80

Trp Val Gln Asn Tyr Met Lys His Leu Gly Arg Lys Ala His Thr Leu
 85 90 95

Lys Thr

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para evaluar el estado renal en un sujeto, que comprende:

5 realizar uno o más ensayos configurados para detectar uno o más biomarcadores que comprenden proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 en una muestra de líquido corporal obtenida del sujeto para proporcionar un resultado de ensayo; y

correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con el estado renal del sujeto, en el que dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal al sujeto basado en el/los resultado(s) de ensayo.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho uno o más ensayos configurados para detectar uno o más biomarcadores comprenden además uno o más ensayos configurados para detectar uno o más de factor de coagulación VII y CA19-9.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una lesión futura en la función renal, futura función renal reducida, mejora futura en la función renal, insuficiencia renal aguda futura (IRA) y lesión renal aguda (LRA).
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal es que un evento de interés es más o menos probable que se produzca dentro de un período seleccionado del grupo que consiste en 30 días, 21 días, 14 días, 7 días, 5 días, 96 horas, 72 horas, 48 horas, 36 horas, 24 horas y 12 horas del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicha etapa de correlación comprende

20 (a) asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 72 horas el sujeto (i) experimentará un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas, o (iii) experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica,

en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 48 horas el sujeto (i) experimentará un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas, o (iii) experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica o

25 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 24 horas, el sujeto (i) experimentará un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica

(ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas, o (iii) experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica o

30 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 72 horas, el sujeto experimentará un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica o

en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 72 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas o

35 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 72 horas el sujeto experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica o

en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 48 horas, el sujeto experimentará un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica o

en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 48 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas o

40 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 48 horas el sujeto experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica o

en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 24 horas, el sujeto experimentará un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica o

45 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 24 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas o

en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 24 horas el sujeto experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica, o

(b) asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 72 horas el sujeto (i) experimentará un

- incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 12 horas, o (iii) experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica,
- 5 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 48 horas el sujeto (i) experimentará un incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas, o (iii) experimentará un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica o
- 10 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 24 horas el sujeto (i) experimentará un incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica, o (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas, o
- en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 72 horas, el sujeto experimentará un incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica o
- 15 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 72 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas o
- en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 48 horas, el sujeto experimentará un incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica o
- en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 48 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas o
- 20 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 24 horas, el sujeto experimentará un incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica o
- en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 24 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de 6 horas, o
- (c) asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 72 horas, el sujeto (i) experimentará un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica, o (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,3 ml/kg/h durante un período de 24 horas o anuria durante un período de 12 horas,
- 25 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 48 horas el sujeto (i) experimentará un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica, o (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,3 ml/kg/h durante un período de 24 horas o anuria durante un período de 12 horas, o
- 30 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar uno o más de: una probabilidad de que en el plazo de 24 horas el sujeto (i) experimentará un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica, o (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,3 ml/kg/h durante un período de 24 horas o anuria durante un período de 12 horas, o
- en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 72 horas, el sujeto experimentará un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica o
- 35 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 72 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,3 ml/kg/h durante un período de 24 horas, o anuria durante un período de 12 horas o
- en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 48 horas, el sujeto experimentará un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica o
- 40 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 48 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,3 ml/kg/h durante un período de 24 horas, o anuria durante un período de 12 horas o
- en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 24 horas, el sujeto experimentará un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica o
- 45 en el que dicha etapa de correlación comprende opcionalmente asignar una probabilidad de que en el plazo de 24 horas el sujeto tendrá una diuresis de menos de 0,3 ml/kg/h durante un período de 24 horas, o anuria durante un período de 12 horas.
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dichos resultados de ensayo comprenden una concentración medida de proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7; y en el que dichos resultados de ensayo opcionalmente comprenden además al menos uno, dos, tres o
- 50 cuatro de:

una concentración medida del factor de coagulación VII,

una concentración medida de CA19-9.

- 5 7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que una pluralidad de resultados del ensayo se combinan usando una función que convierte la pluralidad de resultados de ensayo en un único resultado compuesto.
8. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en el que el sujeto se selecciona para
- (i) evaluación del estado renal basado en la preexistencia en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos para IRA prerrenal, renal intrínseca o posrenal, o
- 10 (ii) evaluación del estado renal basado en 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 sérica por encima del intervalo normal, septicemia, lesión en la función renal o función renal reducida, o basado en que se somete o se ha sometido a cirugía mayor vascular, revascularización coronaria, u otra cirugía cardíaca, o basado en la
- 15 exposición a AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopaco o estreptozotocina.
9. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho procedimiento es un procedimiento de
- (a) asignación de un riesgo de la futura aparición o no aparición de una lesión en la función renal en dicho sujeto,
- 20 (b) asignación de un riesgo de la futura aparición o no aparición de una función renal reducida en dicho sujeto,
- (c) asignación de un riesgo de la futura aparición o no aparición de insuficiencia renal aguda en dicho sujeto,
- (d) asignación de un riesgo de la futura aparición o no aparición de una necesidad de tratamiento renal sustitutivo en dicho sujeto, o
- 25 (e) asignación de un riesgo de la futura aparición o no aparición de una necesidad de trasplante renal en dicho sujeto.
10. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en el que el sujeto está en período RIFLE 0 o R, en el que el sujeto está
- (i) opcionalmente en período RIFLE 0, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE R, I o F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de
- 30 24 horas,
- en el que el sujeto está opcionalmente en período RIFLE 0, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE I o F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de 24 horas o
- 35 en el que el sujeto está opcionalmente en período RIFLE 0, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de 24 horas o
- (ii) opcionalmente en período RIFLE 0 o R, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE I o F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de 24 horas,
- 40 en el que el sujeto está opcionalmente en período RIFLE 0 o R, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de 24 horas o
- (iii) opcionalmente en período RIFLE R, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE I o F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de
- 45 24 horas,
- o
- en el que el sujeto está opcionalmente en período RIFLE R, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de 24 horas.

11. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en el que el sujeto está en período RIFLE 0, R o I, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de 24 horas,
- 5 en el que el sujeto está opcionalmente en período RIFLE I, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance el período RIFLE F en el plazo de 72 horas, en el plazo de 48 horas o en el plazo de 24 horas.
12. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en el que
- (a) el sujeto no se encuentra en insuficiencia renal aguda,
- (b) el sujeto no ha experimentado un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- 10 (c) el sujeto tiene una diuresis 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,
- (d) el sujeto no ha experimentado un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- 15 (e) el sujeto (i) no ha experimentado un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una diuresis de al menos de 0,5 ml/kg/h durante las 6 horas anteriores el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, y (iii) no ha experimentado un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica sobre un valor basaldeterminado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- 20 (f) el sujeto no ha experimentado un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- (g) el sujeto tiene una diuresis 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,
- 25 (h) el sujeto (i) no ha experimentado un incremento de 1,5 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basaldeterminado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una diuresis de al menos de 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 incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- 30 (i) el sujeto no ha experimentado un incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- (j) el sujeto tiene una diuresis 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,
- 35 (k) el sujeto (i) no ha experimentado un incremento de 2 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una diuresis 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 incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- (l) el sujeto no ha experimentado un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal,
- 40 (m) el sujeto tiene una diuresis de al menos 0,3 ml/kg/h durante las 24 horas anteriores el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o anuria durante los 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal o
- 45 (n) el sujeto (i) no ha experimentado un incremento de 3 veces o más en la creatinina sérica sobre un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una diuresis 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 los 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, y (iii) no ha experimentado un incremento de 0,3 mg/dl o más en la creatinina sérica sobre un valor basaldeterminado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal.
13. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-12, en el que la muestra de líquido corporal es una muestra de orina.
- 50 14. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-13, en el que dicho procedimiento comprende

realizar ensayos que detectan la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7.

15. Uso *in vitro* de uno o más biomarcadores que comprenden la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 para el pronóstico de una lesión renal aguda futura.
16. El uso de la reivindicación 15, que se realiza con un kit.
- 5 17. El uso de la reivindicación 16, en el que el kit comprende:
reactivos para realizar uno o más ensayos configurados para detectar uno o más marcadores de lesión renal que comprenden la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7; en el que opcionalmente
(a) dichos reactivos comprenden uno o más reactivos de unión, de los que cada uno se une específicamente a un marcador de lesión renal,
10 en el que una pluralidad de reactivos de unión están contenidos opcionalmente en un único dispositivo de ensayo o
(b) al menos uno de dichos ensayos está configurado como un ensayo de unión de tipo sándwich o
(c) al menos uno de dichos ensayos está configurado como un ensayo de unión competitiva,
y en el que dicho uno o más ensayos opcionalmente comprenden ensayos que detectan la proteína de unión al
15 factor de crecimiento similar a insulina 7.