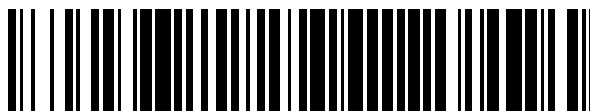


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 907**

51 Int. Cl.:

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2012 PCT/US2012/052298**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13043310**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12832845 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2748605**

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

30 Prioridad:

26.08.2011 US 201161528000 P
26.08.2011 US 201161528003 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.08.2019

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 2 721 907 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

Antecedentes de la invención

5 La siguiente discusión de los antecedentes de la invención se proporciona simplemente para ayudar al lector a entender la invención y no se admite que describa o constituya técnica anterior con respecto a la presente invención.

10 El riñón es responsable de la excreción de agua y solutos del cuerpo. Sus funciones incluyen mantenimiento del equilibrio ácido-base, regulación de las concentraciones de electrolitos, control de la volemia, y regulación de la tensión arterial. Como tal, la pérdida de función renal mediante lesión y/o enfermedad da como resultado una morbilidad sustancial. En Harrison's Principles of Internal Medicine, 17^a ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830, se proporciona una discusión detallada de lesiones renales. La enfermedad y/o lesión renal puede ser aguda o crónica. La enfermedad renal aguda y crónica se describe de la siguiente manera (del Current Medical
15 Diagnosis & Treatment 2008, 47^a ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815): "La insuficiencia renal aguda es un empeoramiento de la función renal a lo largo de horas a días, dando como resultado la retención de residuos nitrogenados (tales como nitrógeno ureico) y creatinina en la sangre. La retención de estas sustancias se denomina azoemia. La insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica) resulta de una pérdida anómala de función renal a lo largo de meses a años".

20 La insuficiencia renal aguda (ARF, también conocida como lesión renal aguda, o AKI) es una reducción abrupta (normalmente detectada dentro del plazo de aproximadamente 48 horas a 1 semana) de la filtración glomerular. Esta pérdida de capacidad de filtración da como resultado la retención de productos de residuo nitrogenados (urea y creatinina) y no nitrogenados que normalmente se excretan por el riñón, una reducción de la diuresis, o ambas. Se notifica que ARF complica aproximadamente el 5% de los ingresos hospitalarios, el 4-15% de las cirugías de derivación cardiopulmonar, y hasta el 30% de los ingresos en cuidados intensivos. La causa de ARF puede clasificarse como prerrenal, renal intrínseca o posrenal. La enfermedad renal intrínseca puede dividirse
25 adicionalmente en anomalías glomerulares, tubulares, intersticiales y vasculares. Las causas principales de ARF se describen en la siguiente tabla, que está adaptada de Merck Manual, 17^a ed., capítulo 222:

Tipo	Factores de riesgo
Prerrenal	
Agotamiento del volumen de LEC	Exceso de diuresis, hemorragia, pérdidas GI, pérdida de líquido intravascular en el espacio extravascular (debido a ascitis, peritonitis, pancreatitis o quemaduras), pérdida de piel y membranas mucosas, estados de pérdida renal de sal y agua
Gasto cardíaco bajo	Cardiomiopatía, IM, tamponamiento cardíaco, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, respiración mecánica de presión positiva
Resistencia vascular sistémica baja	Choque séptico, insuficiencia hepática, fármacos antihipertensores
Resistencia vascular renal aumentada	AINE, ciclosporinas, tacrolimus, hipercalcemia, anafilaxia, anestésicos, obstrucción de arterias renales, trombosis de venas renales, septicemia, síndrome hepatorenal
Tono arteriolar eferente reducido (que conduce a GFR reducida a partir de presión transcapilar glomerular reducida, especialmente en pacientes con estenosis de arterias renales bilateral)	Inhibidores de ACE o bloqueadores de receptor de angiotensina II
Renal intrínseco	
Lesión tubular aguda	Isquemia (estado prerrenal prolongado o grave): cirugía, hemorragia, obstrucción arterial o venosa; toxinas: AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglicósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos, estreptoizotocina
Glomerulonefritis aguda	Asociados con ANCA: glomerulonefritis semilunar, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener; glomerulonefritis anti-GBM: síndrome de Goodpasture; complejo inmunitario: glomerulonefritis lúpica, glomerulonefritis tras infección, glomerulonefritis crioglobulinémica
Nefritis tubulointersticial aguda	Reacción a fármacos (por ejemplo, β -lactamas, AINE, sulfonamidas, ciprofloxacino, diuréticos de tiazida,

	furosemida, fenitoína, alopurinol, pielonefritis, necrosis papilar
Nefropatía vascular aguda	Vasculitis, hipertensión maligna, microangiopatías trombóticas, escleroderma, ateroembolia
Enfermedades infiltrantes	Linfoma, sarcoidosis, leucemia
Posrenal	
Precipitación tubular	Ácido úrico (lisis tumoral), sulfonamidas, triamtereno, aciclovir, indinavir, metotrexato, ingesta de etilenglicol, proteína de mieloma, mioglobina
Obstrucción ureteral	Intrínseca: cálculos, coágulos, desprendimiento de tejido renal, aspergiloma, edema, neoplasia maligna, defectos congénitos; extrínseca: neoplasia maligna, fibrosis retroperitoneal, traumatismo ureteral durante cirugía o lesión de gran impacto
Obstrucción de vejiga	Mecánica: hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, constricciones uretrales, fimosis, parafimosis, válvulas uretrales, catéter urinario permanente obstruido; neurológica: fármacos anticolinérgicos, lesión de neuronas motrices superiores o inferiores

En el caso de ARF isquémica, el transcurso de la enfermedad puede dividirse en cuatro fases. Durante una fase de inicio, que dura de horas a días, la perfusión reducida del riñón está evolucionando para dar una lesión. Se reduce la ultrafiltración glomerular, se reduce el flujo de filtrado debido a residuos dentro de los túbulos y se producen escapes de retorno de filtrado a través de epitelio lesionado. La lesión renal puede estar mediada durante esta fase por reperusión del riñón. El inicio va seguido por una fase de extensión que se caracteriza por una lesión isquémica continuada e inflamación y puede implicar daño endotelial y congestión vascular. Durante la fase de mantenimiento, que dura desde 1 hasta 2 semanas, se produce lesión de células renales y la filtración glomerular y la diuresis alcanzan un mínimo. Puede seguir una fase de recuperación en la que el epitelio renal se repara y la GFR se recupera gradualmente. A pesar de esto, la tasa de supervivencia de sujetos con ARF puede ser de tan sólo aproximadamente el 60%.

La lesión renal aguda provocada por agentes de contraste radiológicos (también denominados medios de contraste) y otras nefrotoxinas tales como ciclosporina, antibióticos incluyendo aminoglicósidos y fármacos antineoplásicos tales como cisplatino se manifiesta a lo largo de un periodo de días a aproximadamente una semana. Se piensa que la nefropatía inducida por contraste (CIN, que es AKI provocada por agentes de contraste radiológicos) está provocada por vasoconstricción intrarrenal (que conduce a lesión isquémica) y a partir de la generación de especies reactivas de oxígeno que son directamente tóxicas para células epiteliales tubulares renales. CIN se presenta de manera clásica como un aumento agudo (aparición dentro del plazo de 24-48 h) pero reversible (pico a los 3-5 días, resolución dentro del plazo de 1 semana) del nitrógeno ureico en sangre y creatinina en suero.

Un criterio habitualmente notificado para definir y detectar AKI es un aumento abrupto (normalmente dentro del plazo de aproximadamente 2-7 días o dentro del plazo de un periodo de hospitalización) de la creatinina en suero. Aunque el uso del aumento de creatinina en suero para definir y detectar AKI está bien establecido, la magnitud del aumento de creatinina en suero y el tiempo a lo largo del cual se mide para definir AKI varía considerablemente entre publicaciones. De manera tradicional, se usaron aumentos relativamente grandes de la creatinina en suero tales como el 100%, el 200%, un aumento de al menos el 100% hasta un valor de más de 2 mg/dl y otras definiciones para definir AKI. Sin embargo, la tendencia reciente ha sido hacia usar aumentos de creatinina en suero menores para definir AKI. La relación entre el aumento de creatinina en suero, AKI y los riesgos asociados para la salud se revisan en Praught y Shlipak, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:265-270, 2005 y Chertow *et al*, *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370, 2005. Tal como se describe en estas publicaciones, ahora se sabe que el empeoramiento agudo de la función renal (AKI) y el aumento del riesgo de muerte y otros desenlaces perjudiciales están asociados con aumentos muy pequeños de la creatinina en suero. Estos aumentos pueden determinarse como un valor relativo (porcentaje) o un valor nominal. Se ha notificado que aumentos relativos de la creatinina en suero de tan sólo el 20% con respecto al valor antes de la lesión indican un empeoramiento agudo de la función renal (AKI) y un aumento del riesgo para la salud, pero el valor más habitualmente notificado para definir AKI y aumento de riesgo para la salud es un aumento relativo de al menos el 25%. Se ha notificado que aumentos nominales de tan sólo 0,3 mg/dl, 0,2 mg/dl o incluso 0,1 mg/dl indican empeoramiento de la función renal y aumento del riesgo de muerte. Se han usado diversos periodos de tiempo para que la creatinina en suero aumente hasta estos valores de umbral para definir AKI, por ejemplo, que oscilan entre 2 días, 3 días, 7 días o un periodo variable definido como el tiempo que permanece el paciente en el hospital o la unidad de cuidados intensivos. Estos estudios indican que no hay un aumento de creatinina en suero umbral particular (o periodo de tiempo para el aumento) para el empeoramiento de la función renal o AKI, sino más bien un aumento continuo del riesgo con una magnitud creciente del aumento de creatinina en suero.

Un estudio (Lassnigg *et al*, *J Am Soc Nephrol* 15:1597-1605, 2004) investigó tanto aumentos como reducciones de

- la creatinina en suero. Los pacientes con una disminución leve de la creatinina en suero de -0,1 a -0,3 mg/dl tras cirugía cardíaca tenían la menor tasa de mortalidad. Los pacientes con una disminución mayor de la creatinina en suero (más de o igual a -0,4 mg/dl) o cualquier aumento de la creatinina en suero tenían una tasa de mortalidad mayor. Estos hallazgos hicieron que los autores concluyeran que cambios incluso muy sutiles de la función renal (según se detectan mediante pequeños cambios de creatinina dentro del plazo de 48 horas tras la cirugía) afectan gravemente a los desenlaces del paciente. En un esfuerzo por alcanzar un consenso sobre un sistema de clasificación unificado para usar la creatinina en suero para definir AKI en ensayos clínicos y en la práctica clínica, Bellomo *et al.*, Crit Care. 8(4): R204-12, 2004, proponen las siguientes clasificaciones para estratificar a los pacientes con AKI:
- 5
- 10 “Riesgo”: aumento de la creatinina en suero de 1,5 veces con respecto al nivel inicial O producción de orina de <0,5 ml/kg de peso corporal/h durante 6 horas;
- “Lesión”: aumento de la creatinina en suero de 2,0 veces con respecto al nivel inicial O producción de orina <0,5 ml/kg/h durante 12 h;
- 15 “Insuficiencia”: aumento de la creatinina en suero de 3,0 veces con respecto al nivel inicial O creatinina >355 $\mu\text{mol/l}$ (con un aumento de >44) o diuresis por debajo de 0,3 ml/kg/h durante 24 h o anuria durante al menos 12 horas;
- e incluyeron dos desenlaces clínicos:
- “Pérdida”: necesidad persistente de terapia renal sustitutiva durante más de cuatro semanas.
- “ESRD”: enfermedad renal en estadio terminal, la necesidad de diálisis durante más de 3 meses.
- Estos criterios también se denominan los criterios de RIFLE, que proporcionan una herramienta clínica útil para clasificar el estado renal. Tal como se comenta en Kellum, Crit. Care Med. 36: S141-45, 2008 y Ricci *et al.*, Kidney Int. 73, 538-546, 2008, los criterios de RIFLE proporcionan una definición uniforme de AKI que se ha validado en numerosos estudios.
- Más recientemente, Mehta *et al.*, Crit. Care 11:R31 (doi: 10.1186.cc5713), 2007, proponen las siguientes clasificaciones similares para estratificar a pacientes con AKI, que se han modificado con respecto a RIFLE:
- 25 “Estadio I”: aumento de la creatinina en suero de más de o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$) o aumento hasta más de o igual al 150% (1,5 veces) con respecto al nivel inicial O diuresis de menos de 0,5 ml/kg por hora durante más de 6 horas;
- “Estadio II”: aumento de la creatinina en suero hasta más del 200% (> 2 veces) con respecto al nivel inicial O diuresis de menos de 0,5 ml/kg por hora durante más de 12 horas;
- 30 “Estadio III”: aumento de la creatinina en suero hasta más del 300% (> 3 veces) con respecto al nivel inicial O creatinina en suero > 354 $\mu\text{mol/l}$ acompañada por un aumento agudo de al menos 44 $\mu\text{mol/l}$ O diuresis de menos de 0,3 ml/kg por hora durante 24 horas o anuria durante 12 horas.
- El CIN Consensus Working Panel (McCullough *et al.*, Rev Cardiovasc Med. 2006; 7(4):177-197) usa un aumento de creatinina en suero del 25% para definir la nefropatía inducida por contraste (que es un tipo de AKI). Aunque diversos grupos proponen criterios ligeramente diferentes para usar creatinina en suero para detectar AKI, el consenso es que pequeños cambios de la creatinina en suero, tales como 0,3 mg/dl o el 25%, son suficientes para detectar AKI (empeoramiento de la función renal) y que la magnitud del cambio de creatinina en suero es un indicador de la gravedad de la AKI y el riesgo de mortalidad.
- 35
- 40 El documento US 2011/195429 A1 describe métodos y composiciones para monitorización, diagnóstico, pronóstico y determinación de regímenes de tratamiento en sujetos que padecen o se sospecha que tienen una lesión renal. Biomarcadores particulares de diagnóstico y pronóstico en lesiones renales descritos en estos documentos son p-selectina soluble, homólogo de proteína NOV, receptor de factor de crecimiento epidérmico soluble, netrina-4, haptoglobina, proteína de choque térmico beta-1, alfa-1-antitripsina, elastasa de leucocitos, miembro 6 de la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral soluble, miembro 6 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral soluble, molécula de adhesión intracelular 2 soluble, caspasa-3 activa y molécula de adhesión celular endotelial de plaquetas soluble.
- 45
- El documento CA 2781754 A1 trata de un método de diagnóstico para detectar insuficiencia renal aguda temprana midiendo la concentración de un biomarcador en muestras de orina. Los biomarcadores particulares descritos por este documento incluyen proteínas de choque térmico de la familia de 70 KDa.
- 50 Ramp *et al.* describen la expresión de proteína de choque térmico 70 en carcinoma de células renales y su relación con la progresión tumoral y el pronóstico (Ramp *et al.* (2007) “Expression of heat shock protein 70 in renal cell carcinoma and its relation to tumor progression and prognosis” Histology and Histopathology, vol. 22, n.º 10, págs. 1099-1107).

Atkins *et al.* tratan de proteínas de choque térmico en carcinomas de células renales (Atkins *et al.* (2005) "Heat shock proteins in renal cell carcinomas" Contributions to Nephrology, vol. 148, págs. 35-36).

5 Kolkenbrock *et al.* caracterizan el dominio catalítico de metaloproteinasa de matriz de tipo membrana 4 (Kolkenbrock *et al.* (1999) "Biochemical characterization of the catalytic domain of membrane-type 4 matrix metalloproteinase" Biological Chemistry, vol. 380, n.º 9, págs. 1103-1108).

Lichte *et al.* estudian entre otras cosas las funciones del dominio catalítico recombinante de metaloproteinasa de matriz de tipo membrana-1 (MT1-MMP) (Lichte *et al.* (1996) "The recombinant catalytic domain of membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) induces activation of progelatinase A and progelatinase A complexed with TIMP-2" FEBS Letters, vol. 397, págs. 277-282).

10 Lenz *et al.* describen metaloproteinasas de matriz en el desarrollo y la enfermedad renal (Lenz *et al.* (2000) "Matrix metalloproteinases in renal development and disease" Journal of American Society of Nephrology, vol. 11, n.º 3, págs. 574-581).

15 Obata *et al.* tratan de un inmunoensayo enzimático de tipo sándwich para metaloproteinasa de matriz 3 humana (estromelisin-1) (Obata *et al.* (1992) "A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 3 (stromelysin-1) using monoclonal antibodies" Clinica Chimica Acta, vol. 211, n.º 1-2, págs. 59-72).

Seo *et al.* describen la inhibición mediada por TIMP-2 de la angiogénesis (Seo *et al.* (2003) "TIMP-2 mediated inhibition of angiogenesis: An MMP-independent mechanism" Cell, vol. 114, n.º 2, págs. 171-180).

20 Eissa *et al.* describen un diagnóstico de cáncer de vejiga mediante la detección de metaloproteinasas de matriz y su inhibidor (Eissa *et al.* (2007) "Noninvasive diagnosis of bladder cancer by detection of matrix metalloproteinase (MMP-2 y MMP-9) and their inhibitor (TIMP-2) in urine" European Urology, vol. 52, n.º 5, págs. 1388-1397).

Aunque la medición en serie de creatinina en suero a lo largo de un periodo de días es un método aceptado de detección y diagnóstico de AKI y se considera una de las herramientas más importantes para evaluar a pacientes con AKI, generalmente se considera que la creatinina en suero tiene varias limitaciones en el diagnóstico, evaluación y monitorización de pacientes con AKI. El periodo de tiempo para que la creatinina en suero aumente hasta valores (por ejemplo, un aumento de 0,3 mg/dl o el 25%) que se considera diagnóstico de AKI puede ser de 48 horas o más dependiendo de la definición usada. Dado que la lesión celular en AKI puede producirse a lo largo de un periodo de horas, aumentos de creatinina en suero detectados a las 48 horas o más pueden ser un indicador tardío de lesión, y por tanto basarse en la creatinina en suero puede retrasar el diagnóstico de AKI. Además, la creatinina en suero no es un buen indicador del estado renal exacto y las necesidades de tratamiento durante las fases más agudas de AKI cuando la función renal está cambiando rápidamente. Algunos pacientes con AKI se recuperarán completamente, algunos necesitarán diálisis (o bien a corto plazo o bien a largo plazo) y algunos tendrán algunos otros desenlaces perjudiciales incluyendo muerte, complicaciones cardíacas graves y enfermedad renal crónica. Dado que la creatinina en suero es un marcador de la tasa de filtración, no distingue entre las causas de AKI (obstrucción prerenal, renal intrínseca, posrenal, ateroembólica, etc.) o la categoría o ubicación de la lesión o enfermedad renal intrínseca (por ejemplo, de origen tubular, glomerular o intersticial). La diuresis también está limitada. Conocer estas cosas puede ser de vital importancia en el manejo y tratamiento de pacientes con AKI.

25 Estas limitaciones destacan la necesidad de métodos mejores para detectar y evaluar AKI, particularmente en los estadios temprano y subclínico, pero también en estadios tardíos cuando puede producirse la recuperación y reparación del riñón. Además, existe una necesidad de identificar mejor a pacientes que corren el riesgo de tener AKI.

Breve resumen de la invención

Un objetivo de la divulgación es proporcionar métodos y composiciones para evaluar la función renal en un sujeto. Tal como se describe en el presente documento, la medición de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral (cada uno denominado en el presente documento "marcador de lesión renal") puede usarse para el diagnóstico, pronóstico, estratificación de riesgo, estadificación, monitorización, clasificación y determinación de diagnóstico y regímenes de tratamiento adicionales en sujetos que padecen o corren el riesgo de padecer una lesión de la función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda (también denominada lesión renal aguda).

Los marcadores de lesión renal de la presente invención pueden usarse, de manera individual o en paneles que comprenden una pluralidad de marcadores de lesión renal, para la estratificación de riesgo (es decir, para identificar a sujetos con riesgo de una lesión futura de la función renal, de progresión futura a función renal reducida, de progresión futura a ARF, de mejora futura de la función renal, etc.); para el diagnóstico de enfermedad existente (es

decir, para identificar a sujetos que han padecido una lesión de la función renal, que han presentado progresión a función renal reducida, que han presentado progresión a ARF, etc.); para monitorizar el deterioro o la mejora de la función renal; y para predecir un desenlace médico futuro, tal como mejora o empeoramiento de la función renal, una disminución o aumento del riesgo de mortalidad, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto requiera terapia renal sustitutiva (es decir, hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración y/o trasplante renal), una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto se recupere de una lesión de la función renal, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto se recupere de ARF, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto presente progresión a enfermedad renal en estadio terminal, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto presente progresión a insuficiencia renal crónica, una disminución o aumento del riesgo de que un sujeto padezca rechazo de un trasplante de riñón, etc.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para evaluar el estado renal en un sujeto, que comprende: realizar un ensayo configurado para detectar complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasas 2 y opcionalmente realizar uno o más ensayos configurados para detectar uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasas 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral 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 la etapa de correlación comprende comparar un resultado de ensayo en forma de la concentración de complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasas 2 con un umbral predeterminado seleccionado para ser indicativo de la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal o la probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un uso de complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasas 2 y opcionalmente uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasas 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral para la evaluación de lesión renal, o el uso de complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasas 2 y opcionalmente uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasas 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral para la evaluación de lesión renal aguda, comprendiendo el uso comparar una concentración medida de complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasas 2 con un umbral predeterminado seleccionado para ser indicativo de la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal o la probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal.

También se dan a conocer métodos para evaluar el estado renal en un sujeto. Estos métodos comprenden realizar un método de ensayo que está configurado para detectar uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasas 2, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasas 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral que se correlacionan con el estado renal del sujeto. Esta correlación con el estado renal puede incluir correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con uno o más de estratificación de riesgo, diagnóstico, pronóstico, estadificación, clasificación y monitorización del sujeto tal como se describe en el presente documento. Por tanto, los métodos usan uno o más marcadores de lesión renal dados a conocer en el presente documento para la evaluación de lesión renal.

En determinadas realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son métodos para la estratificación de riesgo del sujeto; es decir, asignar una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal al sujeto. En estas realizaciones, el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con uno o más de tales cambios futuros. Las siguientes son realizaciones preferidas de estratificación de riesgo.

En realizaciones preferidas de estratificación de riesgo, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto de una lesión futura de la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de tal lesión futura de la función renal. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede(n) compararse, cada una, con un valor umbral. Para un marcador "de tendencia positiva" de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de padecer una lesión futura de la función renal al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador "de tendencia negativa" de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de padecer una lesión futura de la función renal al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.

- En otras realizaciones preferidas de estratificación de riesgo, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto de función renal reducida futura, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de tal función renal reducida. Por ejemplo, las concentraciones medidas pueden compararse, cada una, con un valor umbral. Para un marcador “de tendencia positiva” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de padecer una función renal reducida futura al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador “de tendencia negativa” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de función renal reducida futura al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.
- En todavía otras realizaciones preferidas de estratificación de riesgo, estos métodos comprenden determinar la probabilidad de un sujeto de una mejora futura de la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de tal mejora futura de la función renal. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede(n) compararse, cada una, con un valor umbral. Para un marcador “de tendencia positiva” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de una mejora futura de la función renal al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral. Para un marcador “de tendencia negativa” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de una mejora futura de la función renal al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral.
- En aún otras realizaciones preferidas de estratificación de riesgo, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto de progresión a ARF, y el/los resultado(s) se correlaciona(n) con una probabilidad de tal progresión a ARF. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede(n) compararse, cada una, con un valor umbral. Para un marcador “de tendencia positiva” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de progresión a ARF al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador “de tendencia negativa” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de progresión a ARF al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.
- Y en otras realizaciones preferidas de estratificación de riesgo, estos métodos comprenden determinar el riesgo de desenlace de un sujeto, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de la aparición de un desenlace clínico relacionado con una lesión renal padecida por el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede(n) compararse, cada una, con un valor umbral. Para un marcador “de tendencia positiva” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de uno o más de: lesión renal aguda, progresión a un empeoramiento de estadio de AKI, mortalidad, una necesidad de terapia renal sustitutiva, una necesidad de retirada de toxinas renales, enfermedad renal en estadio terminal, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, progresión a enfermedad renal crónica, etc., al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador “de tendencia negativa” de lesión renal, se asigna una probabilidad aumentada de uno o más de: lesión renal aguda, progresión a un empeoramiento de estadio de AKI, mortalidad, una necesidad de terapia renal sustitutiva, una necesidad de retirada de toxinas renales, enfermedad renal en estadio terminal, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, progresión a enfermedad renal crónica, etc., al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.
- En tales realizaciones de estratificación de riesgo, preferiblemente la probabilidad o riesgo asignado es que es más o menos probable que se produzca un acontecimiento de interés dentro del plazo de 180 días desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto. En realizaciones particularmente preferidas, la probabilidad o riesgo asignada se refiere a un acontecimiento de interés que se produce dentro del plazo de un periodo de tiempo más corto, tal como 18 meses, 120 días, 90 días, 60 días, 45 días, 30 días, 21 días, 14 días, 7 días, 5 días, 96 horas, 72 horas, 48 horas, 36 horas, 24 horas, 12 horas o menos. Un riesgo a las 0 horas desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto es equivalente a un diagnóstico de un estado actual.
- En realizaciones preferidas de estratificación de riesgo, el sujeto se selecciona para estratificación de riesgo basándose en la existencia previa en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos para ARF prerrenal, renal intrínseca o posrenal. Por ejemplo, un sujeto que se somete o que se ha sometido a cirugía vascular mayor, derivación de arterias coronarias u otra cirugía cardiaca; un sujeto que tiene insuficiencia cardiaca congestiva previamente existente, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, filtración glomerular por debajo del intervalo normal, cirrosis, creatinina en suero por encima del intervalo normal, o septicemia; o un sujeto expuesto a AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglicósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina, son todos ellos sujetos preferidos para la monitorización de riesgos según los métodos descritos en el presente documento. No se pretende que esta lista sea limitativa. Por “existencia previa” en este contexto quiere decirse que el factor de riesgo existe en el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del

sujeto. En realizaciones particularmente preferidas, se elige un sujeto para la estratificación de riesgo basándose en un diagnóstico existente de lesión de la función renal, función renal reducida o ARF.

5 En otras realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son métodos para diagnosticar una lesión renal en el sujeto; es decir, evaluar si un sujeto ha padecido o no una lesión de la
función renal, función renal reducida o ARF. En estas realizaciones, el/los resultado(s) de ensayo, por ejemplo
concentración/concentraciones medida(s) de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en
proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de
estromelina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de
10 metaloproteinasa 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de
diferenciación mielóide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos
de factor de necrosis tumoral, se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal.
Las siguientes son realizaciones preferidas de diagnóstico.

15 En realizaciones preferidas de diagnóstico, estos métodos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición de
una lesión de la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de
tal lesión. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede compararse con un valor
umbral. Para un marcador de tendencia positiva, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una
lesión de la función renal al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la
20 probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la
concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición
de una lesión de la función renal al sujeto (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida
está por encima del umbral). Para un marcador de tendencia negativa, se asigna una probabilidad aumentada de la
aparición de una lesión de la función renal al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con
25 respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente,
cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una probabilidad aumentada de la no
aparición de una lesión de la función renal al sujeto (con respecto a la probabilidad asignada cuando la
concentración medida está por debajo del umbral).

30 En otras realizaciones preferidas de diagnóstico, estos métodos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición
de función renal reducida, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una
lesión que provoca función renal reducida. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración/concentraciones medida(s)
puede compararse con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, se asigna una probabilidad
aumentada de la aparición de una lesión que provoca función renal reducida al sujeto cuando la concentración
35 medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está
por debajo del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede
asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que provoca función renal reducida al sujeto
(con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un
marcador de tendencia negativa, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que provoca
40 función renal reducida al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la
probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la
concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición
de una lesión que provoca función renal reducida al sujeto (con respecto a la probabilidad asignada cuando la
concentración medida está por debajo del umbral).

45 En aún otras realizaciones preferidas de diagnóstico, estos métodos comprenden diagnosticar la aparición o no
aparición de ARF, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión
que provoca ARF. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede compararse con
un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de
ARF al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada
50 cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está
por debajo del umbral, puede asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición de ARF al sujeto (con
respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador
de tendencia negativa, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de ARF al sujeto cuando la
concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración
medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral,
puede asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición de ARF al sujeto (con respecto a la probabilidad
asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

55 En todavía otras realizaciones preferidas de diagnóstico, estos métodos comprenden diagnosticar a un sujeto como
que necesita terapia renal sustitutiva, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una necesidad de
terapia renal sustitutiva. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede compararse
con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición
de una lesión que crea una necesidad de terapia renal sustitutiva al sujeto cuando la concentración medida está por
60 encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del
umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una
probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de terapia renal sustitutiva al

sujeto (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador de tendencia negativa, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad de terapia renal sustitutiva al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de terapia renal sustitutiva al sujeto (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

En todavía otras realizaciones preferidas de diagnóstico, estos métodos comprenden diagnosticar a un sujeto como que necesita trasplante renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una necesidad de trasplante renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración/concentraciones medida(s) puede compararse con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal al sujeto cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal al sujeto (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador de tendencia negativa, se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal al sujeto cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad de trasplante renal al sujeto (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

En todavía otras realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son métodos para monitorizar una lesión renal en el sujeto; es decir, evaluar si la función renal está o no mejorando o empeorando en un sujeto que ha padecido una lesión de la función renal, función renal reducida o ARF. En estas realizaciones, el/los resultado(s) de ensayo, por ejemplo concentración/concentraciones medida(s) de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de estromelina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y receptor de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal. Se prefieren las siguientes realizaciones de monitorización.

En realizaciones preferidas de monitorización, estos métodos comprenden monitorizar el estado renal en un sujeto que padece una lesión de 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) puede(n) compararse con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto.

En otras realizaciones preferidas de monitorización, estos métodos comprenden monitorizar el estado renal en un sujeto que padece 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) puede(n) compararse con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto.

En aún otras realizaciones preferidas de monitorización, estos métodos comprenden monitorizar el 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) puede(n) compararse con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto.

En otras realizaciones preferidas de monitorización adicionales, estos métodos comprenden monitorizar el estado

renal en un sujeto en riesgo de una lesión de la función renal debido a la existencia previa de uno o más factores de riesgo conocidos para ARF prerrenal, renal intrínseca o posrenal, 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) puede(n) compararse con un valor umbral. Para un marcador de tendencia positiva, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto. Para un marcador de tendencia negativa, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse un empeoramiento de la función renal al sujeto; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, puede asignarse una mejora de la función renal al sujeto.

En todavía otras realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son métodos para clasificar una lesión renal en el sujeto; es decir, determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o posrenal; y/o además subdividir 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 presente progresión a un estadio de RIFLE particular. En estas realizaciones, el/los resultado(s) de ensayo, por ejemplo la(s) concentración/concentraciones medida(s) de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de estromelina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral se correlaciona(n) con una clase y/o subclase particular. Las siguientes son realizaciones preferidas de clasificación.

En realizaciones preferidas de clasificación, estos métodos comprenden determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, intrínseca renal o posrenal; y/o subdividir adicionalmente estas clases en subclases tales como lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda o enfermedad infiltrante; y/o evaluar una probabilidad de que un sujeto presente progresión a un estadio 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 puede compararse con un valor umbral, y cuando la concentración medida está por encima del umbral, se asigna una clasificación particular; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, puede asignarse una clasificación diferente al sujeto.

El experto en la técnica puede usar una variedad de métodos para llegar a un valor umbral deseado para su uso en estos métodos. Por ejemplo, el valor umbral puede determinarse a partir de una población de sujetos normales seleccionando una concentración que representa el percentil 75, 85, 90, 95 ó 99 de un marcador de lesión renal medido en tales sujetos normales. Alternativamente, el valor umbral puede determinarse a partir de una población de sujetos "enfermos", por ejemplo, los que padecen una lesión o tienen una predisposición para una lesión (por ejemplo, progresión a ARF o algún otro desenlace clínico tal como muerte, diálisis, trasplante renal, etc.), seleccionando una concentración que representa el percentil 75, 85, 90, 95 ó 99 de un marcador de lesión renal medido en tales sujetos. En otra alternativa, el valor umbral puede determinarse a partir de una medición previa de un marcador de lesión renal en el mismo sujeto; es decir, puede usarse un cambio temporal en el nivel de un marcador de lesión renal en el sujeto para asignar riesgo al sujeto.

Sin embargo, no se pretende que la discusión anterior implique que los marcadores de lesión renal dados a conocer en el presente documento deban compararse con umbrales individuales correspondientes. Los métodos para combinar resultados de ensayo pueden comprender el uso de regresión logística de múltiples variables, modelado no lineal, análisis de redes neuronales, análisis de n de m, análisis de árbol de decisiones, calcular razones de marcadores, etc. No se pretende que esta lista sea limitativa. En estos métodos, un resultado compuesto que se determina combinando marcadores individuales puede tratarse como si fuese en sí mismo un marcador; es decir, puede determinarse un umbral para el resultado compuesto tal como se describe en el presente documento para marcadores individuales, y compararse el resultado compuesto para un paciente individual con este umbral.

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

En determinados aspectos, la concentración medida de uno o más marcadores de lesión renal, o un valor compuesto de tales marcadores, puede tratarse como variables continuas. Por ejemplo, puede convertirse cualquier concentración particular en una probabilidad correspondiente de una reducción futura de la función renal para el sujeto, la aparición de una lesión, una clasificación, etc. En aún otra alternativa, un umbral que puede proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad en la separación de una población de sujetos en "grupos" 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 predispuesta a ello. Se selecciona un valor umbral para separar las poblaciones primera y segunda mediante una o más de las siguientes medidas de precisión de prueba:

- 5 una razón de probabilidades mayor de 1, preferiblemente al menos aproximadamente 2 o más o aproximadamente 0,5 o menos, más preferiblemente al menos aproximadamente 3 o más o aproximadamente 0,33 o menos, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 4 o más o aproximadamente 0,25 o menos, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 5 o más o aproximadamente 0,2 o menos, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 10 o más o aproximadamente 0,1 o menos;
- 10 una especificidad de mayor de 0,5, preferiblemente al menos aproximadamente 0,6, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,7, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 0,8, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,95, con una sensibilidad correspondiente mayor de 0,2, preferiblemente mayor de aproximadamente 0,3, más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,4, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 0,5, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,6, aún más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,7, todavía más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,8, más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,9, y lo más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,95;
- 15 una sensibilidad de mayor de 0,5, preferiblemente al menos aproximadamente 0,6, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,7, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 0,8, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,95, con una especificidad correspondiente mayor de 0,2, preferiblemente mayor de aproximadamente 0,3, más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,4, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 0,5, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,6, aún más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,7, todavía más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,8, más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,9, y lo más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,95;
- 20 al menos aproximadamente el 75% de sensibilidad, en combinación con al menos aproximadamente el 75% de especificidad;
- 25 una razón de probabilidad positiva (calculada como sensibilidad/(1-especificidad)) de más de 1, al menos aproximadamente 2, más preferiblemente al menos aproximadamente 3, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 5, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 10; o
- 30 una razón de probabilidad negativa (calculada como (1-sensibilidad)/especificidad) de menos de 1, menor de o igual a aproximadamente 0,5, más preferiblemente menor de o igual a aproximadamente 0,3, y lo más preferiblemente menor 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.

- 35 También pueden usarse múltiples 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 predispuesta a ello, pueden combinarse para dar un único grupo. Después se subdivide este grupo en tres o más partes iguales (conocidas como tercillos, cuartillos, quintillos, etc., dependiendo del número de subdivisiones). Se asigna una razón de probabilidades a sujetos basándose en qué subdivisión se encuentran. Si se considera un tercilo, puede usarse el tercilo más bajo o más alto como referencia para la comparación de las otras subdivisiones. A esta subdivisión de referencia se le asigna una razón de probabilidades de 1. Al segundo tercilo se le asigna una razón de probabilidades que es con respecto a la del primer tercilo. Es decir, alguien en el segundo tercilo puede tener 3 veces más probabilidades de padecer uno o más cambios futuros en el estado renal en comparación con alguien en el primer tercilo. Al tercer tercilo también se le asigna una razón de probabilidades que es con respecto a ese primer tercilo.
- 40
- 45

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

- No debe interpretarse que las etapas de método anteriores signifiquen que el/los resultado(s) de ensayo de marcador de lesión renal se usa(n) de manera aislada en los métodos descritos en el presente documento. En vez de eso, pueden incluirse variables adicionales u otros indicios clínicos en los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, un método de estratificación de riesgo, diagnóstico, clasificación, monitorización, 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), historia clínica (por ejemplo,
- 55

historia familiar, tipo de cirugía, enfermedad previamente existente tal como aneurisma, insuficiencia cardiaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal o septicemia, tipo de exposición a toxina tal como AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglicósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina), variables clínicas (por ejemplo, tensión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria), puntuaciones de riesgo (puntuación de APACHE, puntuación de PREDICT, puntuación de riesgo de TIMI para UA/NSTEMI, puntuación de riesgo de Framingham, puntuaciones de riesgo de Thakar *et al.* (J. Am. Soc. Nephrol. 16: 162-68, 2005), Mehran *et al.* (J. Am. Coll. Cardiol. 44: 1393-99, 2004), Wijeyesundera *et al.* (JAMA 297: 1801-9, 2007), Goldstein y Chawla (Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5: 943-49, 2010), o Chawla *et al.* (Kidney Intl. 68: 2274-80, 2005)), una tasa de filtración glomerular, una tasa de filtración glomerular estimada, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, una concentración de creatinina en orina, una excreción de sodio fraccionada, una concentración de sodio en orina, una razón de creatinina en orina con respecto a creatinina en suero o plasma, una densidad relativa de orina, una osmolalidad de orina, una razón de nitrógeno ureico en orina con respecto a nitrógeno ureico en plasma, una razón de BUN con respecto a creatinina en plasma, un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina / (creatinina en orina / creatinina en plasma), una concentración de gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en suero o plasma, una concentración de NGAL en orina, una concentración de cistatina C en suero o plasma, una concentración de troponina cardiaca 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 pueden combinarse con uno o más resultados de ensayo de marcador de lesión renal se describen a continuación en el presente documento y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17^a ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830, y Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47^a ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815.

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

En diversos aspectos relacionados, se describen dispositivos y kits para realizar los métodos en el presente documento. Los kits adecuados comprenden reactivos suficientes para realizar un ensayo para detectar al menos uno de los marcadores de lesión renal descritos, junto con instrucciones para realizar las comparaciones con umbral descritas.

En determinadas realizaciones, se proporcionan reactivos para realizar tales ensayos en un dispositivo de ensayo, y tales dispositivos de ensayo pueden incluirse en un kit de este tipo. Los reactivos preferidos pueden comprender uno o más anticuerpos en fase sólida, comprendiendo el anticuerpo en una fase sólida un anticuerpo que detecta la(s) diana(s) de biomarcador pretendida(s) unido a un soporte sólido. En el caso de inmunoensayos de tipo sándwich, tales reactivos también pueden incluir uno o más anticuerpos marcados de manera detectable, comprendiendo el anticuerpo marcado de manera detectable un anticuerpo que detecta la(s) diana(s) de biomarcador pretendida(s) unido a una etiqueta detectable. A continuación en el presente documento se describen elementos opcionales adicionales que pueden proporcionarse como parte de un dispositivo de ensayo.

Las etiquetas detectables pueden incluir moléculas que son en sí mismas detectables (por ejemplo, restos fluorescentes, etiquetas electroquímicas, etiquetas ecl (de luminiscencia electroquímica), quelatos de metales, partículas de metales coloidales, etc.) así como moléculas que pueden detectarse indirectamente mediante la producción de un producto de reacción detectable (por ejemplo, enzimas tales como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, etc.) o mediante el uso de una molécula de unión específica que puede ser en sí misma detectable (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 a partir del elemento de desarrollo de señal puede realizarse usando diversos métodos 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 determinados de estos métodos, el anticuerpo en fase sólida está acoplado a un transductor (por ejemplo, una red de difracción, sensor electroquímico, etc.) para la generación de una señal, aunque en otros, se genera una señal mediante un transductor que está espacialmente separado del anticuerpo en fase sólida (por ejemplo, un fluorómetro que emplea una fuente de luz de excitación y un detector óptico). No se pretende que esta lista sea limitativa. También pueden emplearse biosensores basados en anticuerpos para determinar la presencia o cantidad de analitos lo que elimina opcionalmente la necesidad de una molécula marcada.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a métodos y a composiciones para el diagnóstico, diagnóstico diferencial, estratificación de riesgo, monitorización, clasificación y determinación de regímenes de tratamiento en sujetos que

5 padecen o corren el riesgo de padecer lesión de la función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda mediante medición de uno o más marcadores de lesión renal. En diversas realizaciones, una concentración medida de uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de estromelina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral o uno o más marcadores relacionados con los mismos, se correlaciona con el estado renal del sujeto.

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

10 Tal como se usa en el presente documento, una “lesión de la función renal” es una reducción medible abrupta (dentro del plazo de 14 días, preferiblemente dentro del plazo de 7 días, más preferiblemente dentro del plazo de 72 horas y todavía más preferiblemente dentro del plazo de 48 horas) de una medida de la función renal. Una lesión de este tipo puede identificarse, por ejemplo, mediante una disminución de la tasa de filtración glomerular o GFR estimada, una reducción de la diuresis, un aumento de la creatinina en suero, un aumento de la cistatina C en suero,
15 una necesidad de terapia renal sustitutiva, etc. “Mejora de la función renal” es un aumento medible abrupto (dentro del plazo de 14 días, preferiblemente dentro del plazo de 7 días, más preferiblemente dentro del plazo de 72 horas, y todavía más preferiblemente dentro del plazo de 48 horas) de una medida de la función renal. A continuación en el presente documento se describen métodos preferidos para medir y/o estimar la GFR.

20 Tal como se usa en el presente documento, “función renal reducida” es una reducción abrupta (dentro del plazo de 14 días, preferiblemente dentro del plazo de 7 días, más preferiblemente dentro del plazo de 72 horas, y todavía más preferiblemente dentro del plazo de 48 horas) de la función renal identificada mediante un aumento absoluto de la creatinina en suero de más de o igual a 0,1 mg/dl ($\geq 8,8 \mu\text{mol/l}$), un aumento en porcentaje de la creatinina en suero de más de o igual al 20% (1,2 veces con respecto al nivel inicial), o una reducción de la diuresis (oliguria documentada de menos de 0,5 ml/kg por hora).

25 Tal como se usa en el presente documento, “insuficiencia renal aguda” o “ARF” es una reducción abrupta (dentro del plazo de 14 días, preferiblemente dentro del plazo de 7 días, más preferiblemente dentro del plazo de 72 horas, y todavía más preferiblemente dentro del plazo de 48 horas) de la función renal identificada mediante un aumento absoluto de la creatinina en suero de más de o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un aumento en porcentaje de la creatinina en suero de más de o igual al 50% (1,5 veces con respecto al nivel inicial), o una reducción de la diuresis
30 (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 “AKI”.

Tal como se usa en el presente documento, el término “proteína de 70 kDa de choque térmico 1” se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de proteína de 70 kDa de choque térmico 1 (precursor humano Swiss-Prot P08107 (SEQ ID NO: 1)).

ES 2 721 907 T3

```

10           20           30           40           50           60
MAKAAAIGID LGTTYSCVGV FQHGKVEIIA NDQGNRTTPS YVAFTDTERL IGDAAKNQVA

70           80           90           100          110          120
LNPQNTVFDA KRLIGRKFGD PVVQSDMKHW PFQVINDGDK PKVQVSYKGE TKAFYPEEIS

130          140          150          160          170          180
SMVLTKMKEI AEAYLGYPVT NAVITVPAYF NDSQRQATKD AGVIAGLNVL RIINEPTAAA

190          200          210          220          230          240
IAYGLDRTGK GERNVLIFDL GGGTFDVSIL TIDDGIFEVK ATAGDTHLGG EDFDNRLVNH

250          260          270          280          290          300
FVEEFKRKHK KDISQNKRAV RRLRTACERA KRTLSSSTQA SLEIDSLFEG IDFYTSITRA

310          320          330          340          350          360
RFEELCSDLF RSTLEPVEKA LRDAKLDKAQ IHDLVLVGGG TRIPKVQKLL QDFFNGRDLN

370          380          390          400          410          420
KSINPDEAVA YGAAVQAAIL MGDKSENVQD LLLLDVAPLS LGLETAGGVM TALIKRNSTI

430          440          450          460          470          480
PTKQTQIFTT YSDNQPGVLI QVYEGERAMT KDNLLGRFE LSGIPPAPRG VPQIEVTFDI

490          500          510          520          530          540
DANGILNVTA TDKSTGKANK ITITNDKGRL SKEEIERMVQ EAEKYKAEDE VQRERVSASN

550          560          570          580          590          600
ALESYAFNMK SAVEDEGLKG KISEADKKKV LDKCQEVISW LDANTLAEKD EFEHKRKELE

610          620          630          640
QVCNPIISGL YQGAGGPGPG GFGAQGPKGG SGSGPTIEEV D

```

Se han identificado los siguientes dominios en la proteína de 70 kDa de choque térmico 1:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1	1	Metionina iniciadora
2-641	640	Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “complejo de estromelina-1:inhibidor de metaloproteína 2” se refiere a un complejo de polipéptido presente en una muestra biológica que comprende uno o más polipéptidos que se derivan de precursor de estromelina-1 y uno o más polipéptidos que se derivan del precursor de inhibidor de metaloproteína 2.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteína 2” se refiere a un complejo de polipéptido presente en una muestra biológica que comprende uno o más polipéptidos que se derivan del precursor de colagenasa de tipo IV de 72 kDa y uno o más polipéptidos que se derivan del precursor de inhibidor de metaloproteína 2.

El precursor de estromelina-1 humana tiene la siguiente secuencia (Swiss-Prot P08254 (SEQ ID NO: 2)):

ES 2 721 907 T3

```

      10           20           30           40           50           60
MKSLPILLLL CVAVCSAYPL DGAARGEDTS MNLVQKYLEN YYDLKKDKVKQ FVRRKDSGPV

      70           80           90           100          110          120
VKKIREMQKF LGLEVTGKLD SDTLEVMRKP RCGVPDVGHF RTFPGIPKWR KTHLTYRIVN

      130          140          150          160          170          180
YTPDLPKDAV DSAVEKALKV WEEVTPLTFS RLYEGEADIM ISFAVREHGD FYPFDGPGNV

      190          200          210          220          230          240
LAHAYAPGPG INGDAHFDDE EQWTKDTTGT NLFLVAAHEI GHSLGLFHSA NTEALMYPLY

      250          260          270          280          290          300
HSLTDLTRFR LSQDDINGIQ SLYGPPDPS ETPLVPTEPV PPEPGTPANC DPALSFDVAVS

      310          320          330          340          350          360
TLRGEILIFK DRHFWRKSLR KLEPELHLIS SFWPSLPSGV DAAVEVTSKD LVFIFKGNQF

      370          380          390          400          410          420
WAIRGNEVRA GYPRGIHTLG FPPTVRKIDA AISDKEKNKT YFFVEDKYWR FDEKRNSMEP

      430          440          450          460          470
GFPKQIAEDF PGIDSKIDAV FEEFGFFYFF TGSSQLEFDP NAKKVTHTLK SNSWLNC

```

Se han identificado los siguientes dominios en estromelisina-1:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-17	17	secuencia señal
18-99	82	propéptido
100-477	378	estromelisina-1

El precursor de colagenasa de tipo IV de 72 kDa humana (Swiss-Prot P08253 (SEQ ID NO: 3)) tiene la siguiente secuencia:

ES 2 721 907 T3

```

      10          20          30          40          50          60
MEALMARGAL TGPLRALCLL GCLLSHAAAA PSPIIKFPGD VAPKTDKELA VQYLNTFYGC

      70          80          90         100         110         120
PKESC�LFVL KDTLKKMQKF FGLPQTGDLD QNTIETMRKP RCGNPDVANY NFFPRKPKWD

     130         140         150         160         170         180
KNQITYRIIG YTPDLDPETV DDAFARAFQV WSDVTPLRFS RIHDGEADIM INFGRWEHGD

     190         200         210         220         230         240
GYPFDGKDGL LAHAFAPGTG VGGDSHFDDD ELWTLGEGQV VRVKYGNADG EYCKFPFLEF

     250         260         270         280         290         300
GKEYNSCTDT GRSDGFLWCS TTYNFEKD GK YGFCPHEALF TMGGNAEQP CKFPFRFQGT

     310         320         330         340         350         360
SYDSCTTEGR TDGYRWCGTT EDYDRDKKYG FCPETAMSTV GGNSEGAPCV FPFTFLGNKY

     370         380         390         400         410         420
ESCTSAGRSD GKMWCATTAN YDDDRKWGFC PDQGYSLFLV AAHEFGHAMG LEHSQDPGAL

     430         440         450         460         470         480
MAPIYTYTKN FRLSQDDIKG IQELYGASPD IDLGTGPTPT LGPVTPEICK QDIVFDGIAQ

     490         500         510         520         530         540
IRGEIFFFKD RFIWRTVTPR DKPMGPLLVA TFWPELPEKI DAVYEAPQEE KAVFFAGNEY

     550         560         570         580         590         600
WIYSASTLER GYPKPLTSLG LPPDVQRVDA AFNWSKNKKT YIFAGDKFWR YNEVKKKMDP

     610         620         630         640         650         660
GFPKLIADAW NAIPDNLDV VDLQGGGHSY FFKGAYYLKL ENQSLKSVKF GSIKSDWLGC

```

Se han identificado los siguientes dominios en colagenasa de tipo IV de 72 kDa:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-29	29	Péptido señal
30-109	90	Péptido de activación
110-660	551	Colagenasa de tipo IV de 72 kDa (4-73)

El precursor de inhibidor de metaloproteinasas 2 humano (Swiss-Prot P16035 (SEQ ID NO: 4)) tiene la siguiente secuencia:

```

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

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

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

     190         200         210         220
KNINGHQAKF FACIKRSDGS CAWYRGAAPP KQEFLDIEDP

```

Se han identificado los siguientes dominios en el inhibidor de metaloproteinasas 2:

ES 2 721 907 T3

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-26	26	Péptido señal
27-220	194	Inhibidor de metaloproteínasa 2

Tal como se usa en el presente documento, el término "receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1" se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1 (Swiss-Prot P08069 (SEQ ID NO: 5)).

10	20	30	40	50	60
MKSGSGGGSP	TSLWGLLFLS	AALSLWPTSG	EICGPGIDIR	NDYQQLKRLE	NCTVIEGYLH
70	80	90	100	110	120
ILLISKAEDY	RSYRFPKLTV	ITEYLLLFV	AGLESIGDLF	PNLTVIRGWK	LFYNYALVIF
130	140	150	160	170	180
EMTNLKDIGL	YNLRNITRGA	IRIEKNADLC	YLSTVDWSLI	LDAVSNNYIV	GNKPPKECGD
190	200	210	220	230	240
LCPGTMEEKP	MCEKTTINNE	YNYRCWTTNR	CQKMCPSTCG	KRACTENNEC	CHPECLGSCS
250	260	270	280	290	300
APDNDTACVA	CRHYYYAGVC	VPACPPNTYR	FEGWRCVDRD	FCANILSAES	SDSEGFIHID
310	320	330	340	350	360
GECEMCEPSG	FIRNGSQSMY	CIPCEGPCPK	VCEEEKTKTK	IDSVTSAQML	QGCTIFKGNL
370	380	390	400	410	420
LINIRRGNNI	ASELENFMGL	IEVVTGYVKI	RHSHALVSL	FLKNLRLILG	EEQLEGNYSF
430	440	450	460	470	480
YVLDNQNLQQ	LWDWDHRNLT	IKAGKMYFAF	NPKLCVSEIY	RMEEVTGTKG	RQSKGDINTR

ES 2 721 907 T3

490	500	510	520	530	540
NNGERASCES	DVLHFTSTTT	SKNRIIIITWH	RYRPPDYRDL	ISFTVYYKEA	PFKNVTEYDG
550	560	570	580	590	600
QDACGSNSWN	MVDVDLPPNK	DVEPGILLHG	LKPWTQYAVY	VKAVTLTMVE	NDHIRGAKSE
610	620	630	640	650	660
IlyIIRTNASV	PSIPLDVLSA	SNSSSQLIVK	WNPPSLPNGN	LSYYIVRWQR	QPQDGYLYRH
670	680	690	700	710	720
NYCSKDKIPI	RKYADGTIDI	EEVTENPKTE	VCGGEKGPCC	ACPKTEAEKQ	AEKEEAERYK
730	740	750	760	770	780
VFENFLHNSI	FVPRPERKRR	DVMQVANTTM	SSRSRNTTAA	DTYNITDPEE	LETEYPPFFES
790	800	810	820	830	840
RVDNKERTVI	SNLRPFTLYR	IDIHSCNHEA	EKLGCSASNF	VFARTMPAEG	ADDIPGPVTW
850	860	870	880	890	900
EPRPENSIFL	KWPEPENPNG	LILMYEIKYG	SQVEDQRECV	SRQEYRKYGG	AKLNRLNPGN
910	920	930	940	950	960
YTARIQATSL	SGNGSWTDPV	FFYVQAKTGY	ENFIHLIAL	PVAVLLIVGG	LVIMLYVFHR
970	980	990	1000	1010	1020
KRNNSRLGNG	VLYASVNPEY	FSAADVYPD	EWEVAREKIT	MSRELQGQSF	GMVYEGVAKG
1030	1040	1050	1060	1070	1080
VVKDEPETRV	AIKTVNEAAS	MRERIEFLNE	ASVMKEFNCH	HVVRLLGVVS	QGQPTLVIME
1090	1100	1110	1120	1130	1140
LMTRGDLKSY	LRSLRPEMEN	NPVLAPPSLS	KMIQMAGEIA	DGMAYLNANK	FVHRDLAARN
1150	1160	1170	1180	1190	1200
CMVAEDFTVK	IGDFGMTRDI	YETDYRKGK	KGLLPVRWMS	PESLKDGVFT	TYSVWSFGV
1210	1220	1230	1240	1250	1260
VLWEIATLAE	QPYQGLSNEQ	VLRFVMEGGL	LDKPDNCPDM	LFELMRMCWQ	YNPKMRPSFL
1270	1280	1290	1300	1310	1320
EIISSIKEEM	EPGFREVSFY	YSEENKLPEP	EELDLEPENM	ESVPLDPSAS	SSSLPLPDRH

ES 2 721 907 T3

1330 1340 1350 1360

SGHKAENGGP PGVLVLRASF DERQPYAHMN GGRKNERALP LPQSSTC

5 Lo más preferiblemente, el ensayo de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1 detecta una o más formas solubles de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1. El receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1 es una proteína de membrana de tipo I de un único pase que tiene un gran dominio extracelular, la mayor parte o la totalidad del cual está presente en formas solubles de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1 generadas o bien mediante acontecimiento de corte y empalme alternativo que deleciona la totalidad o una parte del dominio transmembrana, o bien mediante proteólisis de la forma unida a membrana. En el caso de un inmunoensayo, pueden usarse uno o más anticuerpos que se unen a epítomos dentro de este dominio extracelular para detectar esta(s) forma(s) soluble(s). Se han identificado los siguientes dominios en el receptor de factor de
10 crecimiento similar a insulina 1:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-30	30	secuencia señal
31-736	706	cadena alfa de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1 (extracelular)
741-1367	627	cadena beta de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1
741-935	195	extracelular
936-959	24	transmembrana
960-1367	408	citoplasmático

Tal como se usa en el presente documento, el término “proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88” se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88 (Swiss-Prot Q99836 (SEQ ID NO: 6)).

10	20	30	40	50	60	
MAAGGPGAGS	AAPVSSTSSL	PLAALNMRVR	RRLSLFLNVR	TQVAADWTAL	AEEMDFEYLE	
70	80	90	100	110	120	
IRQLETQADP	TGRLLDAWQG	RPGASVGRLL	ELLTKLGRDD	VLLELGPSIE	EDCQKYILKQ	
130	140	150	160	170	180	
QQEEAEKPLQ	VAAVDSSVPR	TAELAGITTL	DDPLGHMPER	FDAFICYCPS	DIQFVQEMIR	
190	200	210	220	230	240	
QLEQTNYRLK	LCVSDRDVLP	GTCVWSIASE	LIEKRCRMV	VVVSDDYLQS	KECDFQTKFA	
250	260	270	280	290		
15	LSLSPGAHQK	RLIPIKYKAM	KKEFPSILRF	ITVCDYTNPC	TKSWFWTRLA	KALSLP

Tal como se usa en el presente documento, el término “molécula de adhesión celular neuronal” se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de molécula de adhesión celular neuronal (Swiss-Prot Q92823 (SEQ ID NO: 7)).

ES 2 721 907 T3

10	20	30	40	50	60
MQLKIMPKKK	RLSAGRVPLI	LFLCQMISAL	EVPLDPKLE	DLVQPPTITQ	QSPKDYIIDP
70	80	90	100	110	120
RENIVIQCEA	KGKPPPSFSW	TRNGTHFDID	KDPLVTMKPG	TGTLIINIMS	EGKAETYEGV
130	140	150	160	170	180
YQCTARNERG	AAVSNNIVVR	PSRSPLWTK	KLEPITLQSG	QSLVLP CRPP	IGLPPPIIFW
190	200	210	220	230	240
MDNSFQRLPQ	SERVSQGLNG	DLYFSNVLPE	DTREDYICYA	RFNHTQTIQQ	KQPISVKVIS
250	260	270	280	290	300
VDELNDTIAA	NLSDTEFYGA	KSSRERPPTF	LTPEGNASNK	EELRGNVLSL	ECIAEGLPTP
310	320	330	340	350	360
IIYWAKEDGM	LPKNRTVYKN	FEKTLQIIHV	SEADSGNYQC	IAKNALGAIH	HTISVRVCAA
370	380	390	400	410	420
PYWITAPQNL	VLSPGEDGTL	ICRANGNPKP	RISWLTNGVP	IEIAPDDPSR	KIDGDTIIFS
430	440	450	460	470	480
NVQERSSAVY	QCNASNEYGY	LLANAFVNVL	AEPPRILTPA	NTLYQVIANR	PALLDCAFFG
490	500	510	520	530	540
SPLPTIEWFK	GAKGSALHED	IYVLHENGTL	EIPVAQKDST	GTYT CVARNK	LGMAKNEVHL
550	560	570	580	590	600
EIKDPTWIVK	QPEYAVVQRG	SMVSFECKVK	HDHTLSLTVL	WLKDNRELPS	DERFTVDDKH
610	620	630	640	650	660
LVVADVSDDD	SGTYTCVANT	TLDSVSASAV	LSVVAPTPTP	APVYDVPNPP	FDLELTDQLD

ES 2 721 907 T3

```

        670          680          690          700          710          720
KSVQLSWTPG DDNNSPITKF IIEYEDAMHK PGLWHHQTEV SGTQTTAQLK LSPYVNYSEF
        730          740          750          760          770          780
VMAVNSIGKS LPSEASEQYL TKASEPDKNP TAVEGLGSEP DNLVITWKPL NGFESNGPGL
        790          800          810          820          830          840
QYKVSWRQKD GDEWTSVVV ANVSKYIVSG TPTFVPYLIK VQALNDMGFA PEPAVVMGHS
        850          860          870          880          890          900
GEDLPMVAPG NVRVNVVNST LAEVHWDPVP LKSIRGHLQG YRIYYWKTQS SSKRNRRIE
        910          920          930          940          950          960
KKILTFQGSK THGMLPGLEP FSHYTLNVRV VNGKGEGPAS PDRVNTPEG VPSAPSSLKI
        970          980          990          1000         1010         1020
VNPTLDSLTL EWDPPSHPNG ILTEYTLKYQ PINSTHELGP LVDLKIPANK TRWTLKLNLF
        1030         1040         1050         1060         1070         1080
STRYKFYFYA QTSAGSGSQI TEEAVTTVDE AGILPPDVGA GKVQAVNTRI SNLTAAAAET
        1090         1100         1110         1120         1130         1140
YANISWEYEG PEHVNIFYVEY GVAGSKEEWR KEIVNGSRSF FGLKGLMPGT AYKVRVGAVG
        1150         1160         1170         1180         1190         1200
DSGFVSSSEDV FETGPAMASR QVDIATQGW F IGLMCAVALL ILILLIVCFI RRNKGGKYPV
        1210         1220         1230         1240         1250         1260
KEKEDAHADP EIQPMKEDDG TFGEYSDAED HKPLKKSRT PSDRTVKKED SDDSLVDYGE
        1270         1280         1290         1300
GVNGQFNEDG SFIGQYSGKK EKEPAEGNES SEAPSPVAM NSFV

```

Lo más preferiblemente, el ensayo de molécula de adhesión celular neuronal detecta una o más formas solubles de molécula de adhesión celular neuronal. El precursor de molécula de adhesión celular neuronal codifica para una proteína de membrana de tipo I de un único pase que tiene un gran dominio extracelular, la mayor parte o la totalidad del cual está presente en formas solubles de molécula de adhesión celular neuronal generadas o bien mediante acontecimiento de corte y empalme alternativo que deleciona la totalidad o una parte del dominio transmembrana, o bien mediante proteólisis de la forma unida a membrana. En el caso de un inmunoensayo, pueden usarse uno o más anticuerpos que se unen a epítopos dentro de este dominio extracelular para detectar esta(s) forma(s) soluble(s). Se han identificado los siguientes dominios en molécula de adhesión celular neuronal:

5

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-24	24	secuencia señal
25-1304	1280	molécula de adhesión celular neuronal
25-1167	1143	extracelular

ES 2 721 907 T3

1168-1190	23	transmembrana
1191-1304	114	citoplasmático

Tal como se usa en el presente documento, el término “miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral” se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que se derivan del precursor de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral (Swiss-Prot P50591 (SEQ ID NO: 8))

10	20	30	40	50	60
MAMMEVQGGP	SLGQTCVLIV	IFTVLLQSLC	VAVTYVYFTN	ELKQMQDKYS	KSGIACFLKE
70	80	90	100	110	120
DDSYWDPNDE	ESMNSPCWQV	KWQLRQLVRK	MILRTSEETI	STVQEKQQNI	SPLVREGRPQ
130	140	150	160	170	180
RVAAHITGTR	GRSNTLSSPN	SKNEKALGRK	INSWESSRSG	HSFLSNLHLR	NGELVIHEKG
190	200	210	220	230	240
FYYIYSQTYF	RFQEEIKENT	KNDKQMVQYI	YKYTSYPDPI	LLMKSARNSC	WSKDAEYGLY
250	260	270	280		
SIYQGGIFEL	KENDRIFVSV	TNEHLIDMDH	EASFFGAFLV	G	

5 Esta proteína también se conoce como TRAIL y APO2L. Lo más preferiblemente, el ensayo de precursor de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral detecta una o más formas solubles de precursor de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral. El precursor de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral codifica para una proteína de membrana de tipo II de un único pase que tiene un gran dominio extracelular, la mayor parte o la totalidad del cual está presente en formas solubles de precursor de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral generadas o bien mediante acontecimiento de corte y empalme alternativo que deleciona la totalidad o una parte del dominio transmembrana, o bien mediante proteólisis de la forma unida a membrana. En el caso de un inmunoensayo, pueden usarse uno o más anticuerpos que se unen a epítopos dentro de este dominio extracelular para detectar esta(s) forma(s) soluble(s). Se han identificado los siguientes dominios en el precursor de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-281	281	miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral
1-17	17	dominio citoplasmático
18-38	21	anclaje de señal para proteína de membrana de tipo II
39-281	243	dominio extracelular

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “complejo de alfa-1-antitripsina:elastasa de leucocitos” se refiere a un complejo de polipéptido presente en una muestra biológica que comprende uno o más polipéptidos que se derivan del precursor de alfa-1-antitripsina y uno o más polipéptidos que se derivan del precursor de elastasa de leucocitos.

El precursor de alfa-1-antitripsina humana tiene la siguiente secuencia (Swiss-Prot P01009 (SEQ ID NO: 9)):

ES 2 721 907 T3

10	20	30	40	50	60
MPSSVSWGIL	LLAGLCCLVP	VSLAEDPQGD	AAQKTDTSHH	DQDHPTFNKI	TPNLAEFAFS
70	80	90	100	110	120
LYRQLAHQSN	STNIFFSPVS	IATAFAMLSL	GTKADTHDEI	LEGLNFNLTE	IPEAQIHEGF
130	140	150	160	170	180
QELLRTLNP	DSQLQLTTGN	GLFLSEGLKL	VDKFLEDVKK	LYHSEAFTVN	FGDTEEAKKQ
190	200	210	220	230	240
INDYVEKGTQ	GKIVDLVKEL	DRDTVFALVN	YIFFKWKWER	PFEVKDTEEE	DFHVDQVTTV
250	260	270	280	290	300
KVPMMKRLGM	FNIQHCKKLS	SWVLLMKYLG	NATAIFFLPD	EGKLQHLENE	LTHDIITKFL
310	320	330	340	350	360
ENEDRRSASL	HLPKLSITGT	YDLKSVLGQL	GITKVFNSGA	DLSGVTEEAP	LKLSKAVHKA
370	380	390	400	410	
VLTIDEKGTE	AAGAMFLEAI	PMSIPPEVKE	NKPFVFLMIE	QNTKSPLFMG	KVVNPTQK

Se han identificado los siguientes dominios en alfa-1-antitripsina:

Residuos 1-24 25-418	Longitud 24 394	ID de dominio secuencia señal alfa-1-antitripsina
----------------------------	-----------------------	---

El precursor de elastasa de leucocitos humana (Swiss-Prot P08246 (SEQ ID NO: 10)) tiene la siguiente secuencia:

10	20	30	40	50	60
MTLGRRLAACL	FLACVLPALL	LGGTALASEI	VGRRRARPHA	WPFMVSLQLR	GGHFCEGATLI
70	80	90	100	110	120
APNFVMSAAH	CVANVNVRAV	RVVLGAHNLS	RREPTRQVFA	VQRIFENGYD	PVNLNDIVI
130	140	150	160	170	180
LQLNGSATIN	ANVQVAQLPA	QGRRLGNGVQ	CLAMGWLLG	RNRGIASVLQ	ELNVTVVVTSL
190	200	210	220	230	240
CRRSNVCTLV	RGRQAGVCFG	DSGSPLVCNG	LIHGIAFVFR	GGCASGLYPD	AFAPVAQFVN
250	260				
WIDSIIQRSE	DNPCPHPRDP	DPASRTH			

5 Se han identificado los siguientes dominios en elastasa de leucocitos:

Residuos	Longitud	ID de dominio
1-27	315	secuencia señal
28-29	2	propéptido
30-267	238	elastasa de leucocitos

Tal como se usa en el presente documento, el término "relacionar una señal con la presencia o cantidad" de un analito refleja la siguiente comprensión. Las señales de ensayo se relacionan normalmente con la presencia o cantidad de un analito mediante el uso de una curva patrón calculada usando concentraciones conocidas del analito de interés. Tal como se usa el término en el presente documento, un ensayo está "configurado 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. Dado que un epítipo de anticuerpo tiene del orden de 8 aminoácidos, un inmunoensayo configurado para detectar un marcador de interés también detectará polipéptidos relacionados con la secuencia de marcador, siempre que esos polipéptidos contengan el/los epítipo(s) necesario(s) para unirse al anticuerpo o anticuerpos usados en el ensayo. El término "marcador relacionado" tal 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 su compuesto original de biosíntesis que puede detectarse como sustituto del 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 de biomarcador complejo con especies adicionales, tales como proteínas de unión, receptores, heparina, lípidos, azúcares, etc.

Con respecto a esto, el experto en la técnica entenderá que las señales obtenidas a partir de un inmunoensayo son un resultado directo de complejos formados entre uno o más anticuerpos y la biomolécula diana (es decir, el analito) y polipéptidos que contienen el/los epítipo(s) necesario(s) al/a los que se unen los anticuerpos. Aunque tales ensayos pueden detectar el biomarcador de longitud completa y el resultado de ensayo puede expresarse como concentración de un biomarcador de interés, la señal a partir del ensayo es en realidad un resultado de todos de tales polipéptidos "inmunorreactivos" presentes en la muestra. La expresión de biomarcadores también puede determinarse por medios distintos de inmunoensayos, incluyendo mediciones de proteínas (tales como transferencias puntuales, inmunotransferencias de tipo Western, métodos cromatográficos, espectrometría de masas, etc.) y mediciones de ácidos nucleicos (cuantificación de ARNm). No se pretende que esta lista sea limitativa.

El término marcador "de tendencia positiva" es el término usado en el presente documento para hacer referencia a un marcador que se determina que está aumentado en sujetos que padecen una enfermedad o estado, con respecto a sujetos que no padecen esa enfermedad o estado. El término marcador "de tendencia negativa" es el término que se usa en el presente documento para hacer referencia a un marcador que se determina que está reducido en sujetos que padecen una enfermedad o estado, con respecto a sujetos que no padecen esa enfermedad o estado.

El término "sujeto" tal como se usa en el presente documento se refiere a un ser humano u organismo no humano. Por tanto, los métodos y las composiciones descritos en el presente documento pueden aplicarse tanto a enfermedades de seres humanos como veterinarias. Además, aunque un sujeto es preferiblemente un organismo vivo, la invención descrita en el presente documento también puede usarse en autopsias. Los sujetos preferidos son seres humanos, y lo más preferiblemente "pacientes", que tal como se usa en el presente documento se refiere a seres humanos vivos que están recibiendo cuidados médicos para una enfermedad o estado. Esto incluye personas sin enfermedad definida que están sometándose a investigación para detectar signos de patología.

Preferiblemente, se mide un analito en una muestra. Tal muestra puede obtenerse a partir de un sujeto, o puede obtenerse a partir de materiales biológicos destinados a proporcionarse al sujeto. Por ejemplo, puede obtenerse una muestra de un riñón que está evaluándose para su posible trasplante a un sujeto, y usarse una medición de analito para evaluar el riñón para detectar daño previamente existente. Las muestras preferidas son muestras de líquido corporal.

El término "muestra de líquido corporal" tal como se usa en el presente documento se refiere a una muestra de líquido corporal obtenida con el fin de diagnóstico, pronóstico, clasificación o evaluación de un sujeto de interés, tal como un paciente o donante de trasplante. En determinadas realizaciones, una muestra de este tipo puede obtenerse con el fin de determinar el desenlace de un estado en curso o el efecto de un régimen de tratamiento sobre un estado. Las muestras de líquido corporal preferidas incluyen sangre, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, saliva, esputo y efusiones pleurales. Además, un experto en la técnica constatará que determinadas muestras de líquido corporal se analizarán más fácilmente tras un procedimiento de fraccionamiento o purificación, por ejemplo, separación de sangre completa para dar componentes de suero o plasma.

El término "diagnóstico" tal como se usa en el presente documento se refiere a métodos mediante los cuales el experto en la técnica puede estimar y/o determinar la posibilidad ("una probabilidad") de si un paciente está padeciendo o no una enfermedad o estado dado. En el caso de la presente invención, "diagnóstico" incluye usar los resultados de un ensayo, lo más preferiblemente un inmunoensayo, para un marcador de lesión renal tal como se da a conocer 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 ARF para el sujeto a partir del cual se obtuvo una

muestra y se sometió a ensayo. No se pretende que “se determina” un diagnóstico de este tipo implique que el diagnóstico es preciso al 100%. Muchos biomarcadores son indicativos de múltiples estados. El médico experto no usa resultados de biomarcador en un vacío de información, sino que más bien los resultados de pruebas se usan junto con otros indicios clínicos para llegar a un diagnóstico. Por tanto, un nivel de biomarcador medido en un lado de un umbral de diagnóstico predeterminado indica una mayor probabilidad de la aparición de enfermedad en el sujeto con respecto a un nivel medido en el otro lado del umbral de diagnóstico predeterminado.

De manera similar, un riesgo de pronóstico indica una posibilidad (“una probabilidad”) de que se produzca un transcurso o desenlace dado. Un nivel o un cambio de nivel de un indicador de pronóstico, que a su vez está asociado con una probabilidad aumentada de morbilidad (por ejemplo, empeoramiento de la función renal, ARF futura o muerte) se denomina que es “indicativo de una probabilidad aumentada” de un desenlace adverso en un paciente.

Ensayos de marcador

En general, los inmunoensayos implican poner en contacto una muestra que contiene o se sospecha que contiene un biomarcador de interés con al menos un anticuerpo que se une específicamente al biomarcador. Entonces se genera una señal indicativa de la presencia o cantidad de complejos formados por la unión de polipéptidos en la muestra al anticuerpo. Después se relaciona la señal con la presencia o cantidad del biomarcador en la muestra. El experto en la técnica conoce bien numerosos métodos y dispositivos para la detección y el análisis de biomarcadores. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses 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, Nueva York, 1994.

Los dispositivos y métodos de ensayo conocidos en la técnica pueden usar moléculas marcadas en diversos formatos de ensayo tipo sándwich, competitivo y no competitivo, para generar una señal que está relacionada con la presencia o cantidad del biomarcador de interés. Los formatos de ensayo adecuados también incluyen métodos cromatográficos, de espectrografía de masas y de “transferencia” de proteínas. Adicionalmente, pueden emplearse determinados métodos y dispositivos, tales como biosensores e inmunoensayos ópticos, para determinar la presencia o cantidad de analitos sin la necesidad de una molécula marcada. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses 5.631.171; y 5.955.377. Un experto en la técnica también reconoce que instrumentos robóticos, incluyendo los sistemas Beckman ACCESS®, Abbott AXSYM®, Roche ELECSYS®, Dade Behring STRATUS®, se encuentran entre los analizadores de inmunoensayo que pueden realizar inmunoensayos. Pero puede usarse cualquier inmunoensayo adecuado, por ejemplo, inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIA), ensayos de unión competitiva y similares.

Pueden inmovilizarse anticuerpos u otros polipéptidos sobre una variedad de soportes sólidos para su uso en ensayos. Las fases sólidas que pueden usarse para inmovilizar miembros de unión específicos incluyen las desarrolladas y/o usadas como fases sólidas en ensayos de unión en fase sólida. Los ejemplos de fases sólidas adecuadas incluyen filtros de membrana, papeles basados en celulosa, perlas (incluyendo partículas poliméricas, de látex y paramagnéticas), vidrio, obleas de silicio, micropartículas, nanopartículas, TentaGel, AgroGel, geles de PEGA, geles de SPOCC, y placas de múltiples pocillos. Puede prepararse una tira de ensayo recubriendo el anticuerpo o una pluralidad de anticuerpos en una matriz sobre un soporte sólido. Después puede sumergirse esta tira en la muestra de prueba y después procesarse rápidamente mediante lavados y etapas de detección para generar una señal medible, tal como un punto de color. Pueden unirse anticuerpos u otros polipéptidos a zonas específicas de dispositivos de ensayo o bien mediante conjugación directa a una superficie de dispositivo de ensayo o bien mediante unión indirecta. En un ejemplo de este último caso, pueden inmovilizarse anticuerpos u otros polipéptidos sobre partículas u otros soportes sólidos, e inmovilizarse este soporte sólido en la superficie de dispositivo.

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

La preparación de fases sólidas y conjugados de etiquetas detectables comprende con frecuencia el uso de agentes de reticulación químicos. Los reactivos de reticulación contienen al menos dos grupos reactivos y se dividen generalmente 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 de manera específica están disponibles de muchas fuentes comerciales. Las maleimidias, haluros de alquilo y de arilo, alfa-haloacilos y disulfuros de piridilo son grupos reactivos de tiol. Las maleimidias, haluros de alquilo y de 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 puede escindirse. Los imidoésteres también son muy útiles para las reticulaciones proteína-proteína. Está comercialmente disponible una variedad de agentes de reticulación heterobifuncionales, que combinan cada uno diferentes atributos para una conjugación satisfactoria.

5 En determinados aspectos, se dan a conocer 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 un marcador de lesión renal. El kit también puede incluir dispositivos e instrucciones para realizar una o más de las correlaciones de diagnóstico y/o pronóstico descritas en el presente documento. Los kits preferidos comprenderán un par de anticuerpos para realizar un ensayo de tipo sándwich, o una especie marcada para realizar un ensayo de competencia, para detectar el analito. Preferiblemente, un par de anticuerpos comprende un primer anticuerpo conjugado a una fase sólida y un segundo anticuerpo conjugado a una etiqueta detectable, en el que cada uno de los anticuerpos primero y segundo se une a un marcador de lesión renal. Lo más preferiblemente, cada uno de los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. Las instrucciones para el uso del kit y la realización de las correlaciones pueden estar en forma de etiquetado, que se refiere a cualquier material escrito o grabado que se adjunta, o acompaña de otro modo, a un kit en cualquier momento durante su fabricación, transporte, venta o uso. Por ejemplo, el término etiquetado abarca folletos y panfletos publicitarios, materiales de acondicionamiento, instrucciones, cintas de audio o vídeo, discos informáticos, así como texto impreso directamente en los kits.

Anticuerpos

El término "anticuerpo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un péptido o polipéptido derivado de, moldeado a partir de, o codificado sustancialmente por, un gen de inmunoglobulina o genes de inmunoglobulina, o fragmentos de los mismos, que pueden unirse específicamente a un antígeno o epítipo. Véanse, por ejemplo Fundamental Immunology, 3ª edición, W.E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993); Wilson (1994); J. Immunol. Methods 175:267-273; Yarmush (1992) J. Biochem. Biophys. Methods 25:85-97. El término anticuerpo incluye porciones de unión a antígeno, es decir, "sitios de unión a antígeno", (por ejemplo, fragmentos, subsecuencias, regiones determinantes de complementariedad (CDR)) que conservan la capacidad de unirse al antígeno, incluyendo (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos mediante un puente disulfuro en la región de 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 una única rama 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 complementariedad (CDR) aislada. Los anticuerpos de cadena sencilla también están incluidos mediante referencia en el término "anticuerpo".

Preferiblemente, los anticuerpos usados en los inmunoensayos descritos en el presente documento se unen específicamente a un marcador de lesión renal dado a conocer en el presente documento. No se pretende que el término "se une específicamente" indique que un anticuerpo se une exclusivamente a su diana prevista ya que, tal como se indicó anteriormente, un anticuerpo se une a cualquier polipéptido que presente el/los epítipo(s) al/a los que se une el anticuerpo. En vez de eso, un anticuerpo "se une específicamente" si su afinidad por su diana prevista es aproximadamente 5 veces mayor en comparación con su afinidad por una molécula no diana que no presenta el/los epítipo(s) apropiado(s). Preferiblemente, la afinidad del anticuerpo será de al menos aproximadamente 5 veces, preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 25 veces, incluso más preferiblemente 50 veces y lo más preferiblemente 100 veces o más, mayor para una molécula diana que su afinidad por una molécula no diana. En realizaciones preferidas, los anticuerpos preferidos se unen con afinidades de al menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , y preferiblemente entre aproximadamente 10^8 M^{-1} y aproximadamente 10^9 M^{-1} , aproximadamente 10^9 M^{-1} y aproximadamente 10^{10} M^{-1} , o aproximadamente 10^{10} M^{-1} y aproximadamente 10^{12} M^{-1} .

La afinidad se calcula como $K_d = K_{off}/K_{on}$ (K_{off} es la constante de velocidad de disociación, K_{on} es la constante de velocidad de asociación y K_d es la constante de equilibrio). LA afinidad puede determinarse en el equilibrio midiendo la fracción unida (r) de ligando marcado a diversas concentraciones (c). Los datos se representan gráficamente usando la ecuación de Scatchard: $r/c = K(n-r)$: donde r = moles de ligando unido/mol de receptor en el equilibrio; c = concentración de ligando libre en el equilibrio; K = constante de asociación en el equilibrio; y n = número de sitios de unión a ligando por molécula de receptor. Mediante análisis gráfico, se representa r/c en el eje de las Y frente a r en el eje de las X, produciendo por tanto un gráfico de Scatchard. En la técnica se conoce bien la medición de la afinidad de anticuerpo mediante análisis de Scatchard. Véanse, 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 puede unirse específicamente a un anticuerpo. Los epítipos consisten habitualmente en agrupamientos en superficie químicamente activos de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y tienen habitualmente características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Los epítipos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que, en presencia de disolventes desnaturalizantes, se pierde la unión a los primeros pero no a los últimos.

Numerosas publicaciones comentan el uso de tecnología de presentación en fagos para producir y examinar bibliotecas de polipéptidos para determinar su unión a un analito seleccionado. Véanse, por ejemplo, Cwirla *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 6378-82, 1990; Devlin *et al.*, Science 249, 404-6, 1990, Scott y Smith, Science 249,

386-88, 1990; y Ladner *et al.*, patente estadounidense n.º 5.571.698. Un concepto básico de los métodos de presentación en fagos es el establecimiento de una asociación física entre ADN que codifica para un polipéptido que va a examinarse 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 para el polipéptido. El establecimiento de una asociación física entre polipéptidos y su material genético permite el examen en masa simultáneo de números muy grandes de fagos que portan diferentes polipéptidos. Los fagos que presentan un polipéptido con afinidad para una diana se unen a la diana y estos fagos se enriquecen mediante examen de afinidad con respecto a la diana. La identidad de los polipéptidos presentados a partir de estos fagos puede determinarse a partir de sus genomas respectivos. Usando estos métodos, un polipéptido que se identifica como que tiene una afinidad de unión para una diana deseada puede sintetizarse entonces a granel mediante medios convencionales. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.057.098, que se incorpora en el presente documento en su totalidad, incluyendo todas las tablas, figuras y reivindicaciones.

Los anticuerpos que se generan mediante estos métodos pueden seleccionarse entonces examinando en primer lugar para detectar afinidad y especificidad con el polipéptido de interés purificado y, si se requiere, comparando los resultados con respecto a la afinidad y especificidad de los anticuerpos con polipéptidos que se desea que se excluyan de la unión. El procedimiento de examen puede implicar la inmovilización de los polipéptidos purificados en pocillos independientes de placas de microtitulación. Después se coloca la disolución que contiene un posible anticuerpo o grupos de anticuerpos en los pocillos de microtitulación respectivos y se incuba durante aproximadamente de 30 min a 2 h. Después se lavan los pocillos de microtitulación y se añade un anticuerpo secundario marcado (por ejemplo, un anticuerpo anti-ratón conjugado con fosfatasa alcalina si los anticuerpos preparados son anticuerpos de ratón) a los pocillos y se incuba durante aproximadamente 30 min y después se lava. Se añade sustrato a los pocillos y aparecerá una reacción de color donde esté presente el anticuerpo frente al/a los polipéptido(s) inmovilizado(s).

Los anticuerpos así identificados pueden analizarse entonces adicionalmente para determinar su afinidad y especificidad en el diseño de ensayo seleccionado. En el desarrollo de inmunoensayos para una proteína diana, la proteína diana purificada actúa como patrón con el que evaluar la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo usando los anticuerpos que se han seleccionado. Dado que la afinidad de unión de diversos anticuerpos puede diferir; determinados pares de anticuerpos (por ejemplo, en ensayos de tipo sándwich) pueden interferir entre sí de manera estérica, etc., el rendimiento de ensayo de un anticuerpo puede ser una medida más importante que la afinidad y especificidad absolutas de un anticuerpo.

Aunque la presente solicitud describe en detalle ensayos de unión basados en anticuerpos, en la técnica se conocen bien alternativas a anticuerpos como especies de unión en ensayos. Estas incluyen receptores para una diana particular, aptámeros, etc. Los aptámeros son oligo(ácido nucleico) o moléculas de péptidos que se unen a una molécula diana específica. Los aptámeros se crean habitualmente seleccionándolos a partir de una gran combinación de secuencias aleatorias, pero también existen aptámeros naturales. Los aptámeros de alta afinidad contienen nucleótidos modificados que confieren características mejoradas al ligando, tales como estabilidad *in vivo* mejorada o características de administración mejoradas. Los ejemplos de tales modificaciones incluyen sustituciones químicas en las posiciones de ribosa y/o fosfato y/o base, y pueden incluir funcionalidades de cadenas laterales de aminoácidos.

Correlaciones de ensayos

El término "correlacionar" tal como se usa en el presente documento haciendo referencia al uso de biomarcadores se refiere a comparar la presencia o cantidad del/de los biomarcador(es) en un paciente con su presencia o cantidad en personas que se sabe que padecen, o se sabe que corren el riesgo de, un estado dado; o en personas que se sabe que están libres de un estado dado. Con frecuencia, esto adopta la forma de comparar un resultado de ensayo en forma de una concentración de biomarcador con un umbral predeterminado seleccionado para ser indicativo de la aparición o no aparición de una enfermedad o la probabilidad de algún desenlace futuro.

Seleccionar un umbral de diagnóstico implica, entre otras cosas, la consideración de la probabilidad de la enfermedad, distribución de diagnósticos verdaderos y falsos a diferentes umbrales de prueba, y estimaciones de las consecuencias del tratamiento (o no realizar tratamiento) basándose en el diagnóstico. Por ejemplo, cuando se considera administrar una terapia específica que es altamente eficaz y tiene un bajo nivel de riesgo, se necesitan pocas pruebas porque los médicos pueden aceptar una incertidumbre de diagnóstico sustancial. Por otro lado, en situaciones en las que las opciones de tratamiento son menos eficaces y presentan más riesgos, los médicos necesitan con frecuencia un mayor grado de certeza de diagnóstico. Por tanto, está implicado un análisis de coste/beneficio en la selección de un umbral de diagnóstico.

Pueden determinarse umbrales adecuados de una variedad de maneras. Por ejemplo, un umbral de diagnóstico recomendado para el diagnóstico de infarto de miocardio agudo usando troponina cardiaca es el percentil 97,5 de la concentración observada en una población normal. Otro método puede ser analizar muestras en serie del mismo paciente, en las que se usa un resultado de "nivel inicial" anterior para monitorizar cambios temporales en el nivel de un biomarcador.

También pueden usarse estudios en población para seleccionar un umbral de decisión. Las características operativas del receptor ("ROC") surgen del campo de la teoría de detección de señales desarrollada durante la segunda guerra mundial para el análisis de imágenes de radar, y con frecuencia se usa el análisis de ROC para seleccionar un umbral que puede distinguir mejor una subpoblación "enferma" de una subpoblación "no enferma". Un falso positivo en este caso se produce cuando la persona presenta un resultado de prueba positivo, pero realmente no tiene la enfermedad. Por otro lado, un falso negativo se produce cuando la persona presenta un resultado de prueba negativo, que sugiere que está sana, pero realmente sí que tiene la enfermedad. Para trazar una curva de ROC, se determinan la tasa de verdaderos positivos (TPR) y la tasa de falsos positivos (FPR) a medida que se varía de manera continua el umbral de decisión. Dado que TPR es equivalente a la sensibilidad y FPR es igual a 1 - especificidad, el gráfico de ROC se denomina algunas veces gráfico de sensibilidad frente a (1 - especificidad). Una prueba perfecta tendrá un área bajo la curva de ROC de 1,0; una prueba aleatoria tendrá un área de 0,5. Se selecciona un umbral para proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad.

En este contexto, se pretende que "enfermo" se refiera a una población que tiene una característica (la presencia de una enfermedad o estado o la aparición de algún desenlace) y se pretende que "no enfermo" se refiera a una población que carece de la característica. Aunque un único umbral de decisión es la aplicación más sencilla de un método de este tipo, pueden usarse múltiples umbrales de decisión. Por ejemplo, por debajo de un primer umbral, puede asignarse la ausencia de enfermedad con una confianza relativamente alta, y por encima de un segundo umbral también puede asignarse la presencia de enfermedad con una confianza relativamente alta. Entre los dos umbrales puede considerarse que está indeterminado. Se pretende que esto sea únicamente de naturaleza a modo de ejemplo.

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

Pueden obtenerse medidas de precisión de prueba tal como se describe en Fischer *et al.*, Intensive Care Med. 29: 1043-51, 2003, y usarse para determinar la eficacia de un biomarcador dado. Estas medidas incluyen sensibilidad y especificidad, valores predictivos, razones de probabilidad, razones de probabilidades de diagnóstico y áreas bajo la curva de ROC. El área bajo la curva ("AUC") de un gráfico de ROC es igual a la probabilidad de que un clasificador categorizará un caso positivo elegido al azar más alto que uno negativo elegido al azar. El área bajo la curva de ROC puede considerarse 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 considerados si los grupos son de datos continuos, o a la prueba de rangos de Wilcoxon.

Tal como se comentó anteriormente, las pruebas adecuadas pueden mostrar uno o más de los siguientes resultados en estas diversas mediciones: una especificidad de más de 0,5, preferiblemente al menos 0,6, más preferiblemente al menos 0,7, todavía más preferiblemente al menos 0,8, incluso más preferiblemente al menos 0,9 y lo más preferiblemente al menos 0,95, con una sensibilidad correspondiente mayor de 0,2, preferiblemente mayor de 0,3, más preferiblemente mayor de 0,4, todavía más preferiblemente al menos 0,5, incluso más preferiblemente 0,6, aún más preferiblemente mayor de 0,7, todavía más preferiblemente mayor de 0,8, más preferiblemente mayor de 0,9, y lo más preferiblemente mayor de 0,95; una sensibilidad de más de 0,5, preferiblemente al menos 0,6, más preferiblemente al menos 0,7, todavía más preferiblemente al menos 0,8, incluso más preferiblemente al menos 0,9 y lo más preferiblemente al menos 0,95, con una especificidad correspondiente mayor de 0,2, preferiblemente mayor de 0,3, más preferiblemente mayor de 0,4, todavía más preferiblemente al menos 0,5, incluso más preferiblemente 0,6, aún más preferiblemente mayor de 0,7, todavía más preferiblemente mayor de 0,8, más preferiblemente mayor de 0,9, y lo más preferiblemente mayor de 0,95; al menos el 75% de sensibilidad, en combinación con al menos el 75% de especificidad; una área bajo la curva de ROC de más de 0,5, preferiblemente al menos 0,6, más preferiblemente 0,7, todavía más preferiblemente al menos 0,8, incluso más preferiblemente al menos 0,9, y lo más preferiblemente al menos 0,95; una razón de probabilidades diferente de 1, preferiblemente al menos aproximadamente 2 o más o aproximadamente 0,5 o menos, más preferiblemente al menos aproximadamente 3 o más o aproximadamente 0,33 o menos, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 4 o más o aproximadamente 0,25 o menos, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 5 o más o aproximadamente 0,2 o menos, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 10 o más o aproximadamente 0,1 o menos; una razón de probabilidad positiva (calculada como sensibilidad/(1-especificidad)) de más de 1, al menos 2, más preferiblemente al menos 3, todavía más preferiblemente al menos 5, y lo más preferiblemente al menos 10; y/o una razón de probabilidad negativa (calculada como (1-sensibilidad)/especificidad) de menos de 1, menor de o igual a 0,5, más preferiblemente menor de o igual a 0,3, y lo más preferiblemente menor de o igual a 0,1

Pueden combinarse indicios clínicos adicionales con el/los resultado(s) de ensayo de marcador de lesión renal. Estos incluyen otros biomarcadores relacionados con el estado renal. Los ejemplos incluyen los siguientes, que mencionan el nombre de biomarcador común, seguido por el número de entrada de Swiss-Prot para ese biomarcador o su molécula original: actina (P68133); proteína de unión a adenosina desaminasa (DPP4, P27487); alfa-1-glicoproteína 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, NTproBNP; 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, P00622); citocromo C (P99999); factor de crecimiento epidérmico (EGF, P01133); endotelina-1 (P05305); fetuina exosomal A (P02765); proteína de unión a ácidos grasos, corazón (FABP3, P05413); proteína de unión a ácidos grasos, hígado (P07148); ferritina (cadena ligera, P02793; cadena pesada P02794); fructosa-1,6-bifosfatasa (P09467); GRO-alfa (CXCL1, P09341); hormona del crecimiento (P01241); factor de crecimiento de hepatocitos (P14210); factor de crecimiento similar a insulina I (P01343); inmunoglobulina G; cadenas ligeras de inmunoglobulina (kappa y lambda); interferón gamma (P01308); lisozima (P61626); interleucina-1alfa (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 alfa de meprina A (Q16819); subunidad beta de meprina A (Q16820); midkina (P21741); MIP2-alfa (CXCL2, P19875); MMP-2 (P08253); MMP-9 (P14780); netrina-1 (P095631); endopeptidasa neutra (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 P sérico (P02743); isoforma de intercambio de sodio/hidrógeno (NHE3, P48764); espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (P21673); TGF-beta1 (P01137); transferrina (P02787); factor de trébol 3 (TFF3, Q07654); proteína de tipo Toll 4 (O00206); proteína total; antígeno de nefritis tubulointersticial (Q9UJW2); uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall, P07911).
- 20 Con fines de estratificación de riesgo, pueden combinarse 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-glutathión-S-transferasa, P08263); GSTpi (glutathión-S-transferasa P; GST clase pi; P09211); IGFBP-1 (P08833); IGFBP-2 (P18065); IGFBP-6 (P24592); proteína de membrana integral 1 (Itm1, P46977); interleucina-6 (P05231); interleucina-8 (P10145); interleucina-18 (Q14116); IP-10 (proteína inducida por interferón gamma de 10 kDa, P02778); IRPR (IFRD1, O00458); isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD, P26440); I-TAC/CXCL11 (O14625); queratina 19 (P08727); Kim-1 (receptor celular 1 de virus de la hepatitis A, O43656); L-arginina:glicina amidinotransferasa (P50440); leptina (P41159); lipocalina 2 (NGAL, P80188); MCP-1 (P13500); MIG (monocina inducida por interferón gamma Q07325); MIP-1a (P10147); MIP-3a (P78556); MIP-1beta (P13236); MIP-1d (Q16663); NAG (N-acetil-beta-D-glucosaminidasa, P54802); transportador de iones orgánicos (OCT2, O15244); osteoprotegerina (O14788); proteína P8 (O60356); inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1, P05121); ProANP(1-98) (P01160); proteína fosfatasa 1-beta (PPI-beta, P62140); Rab GDIbeta (P50395); calicreína renal (Q86U61); cadena RT1.B-1 (alfa) de la proteína de membrana integral (Q5Y7A8); miembro 1A de la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-I, P19438); miembro 1B de la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-II, P20333); inhibidor tisular de metaloproteinasas 3 (TIMP-3, P35625); uPAR (Q03405) con el/los resultado(s) de ensayo de marcador de lesión renal dado(s) a conocer en el presente documento.

Otros indicios clínicos que pueden combinarse con el/los resultado(s) de ensayo de marcador de lesión renal incluyen información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), historia clínica (por ejemplo, historia familiar, tipo de cirugía, enfermedad previamente existente tal como aneurisma, insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, o septicemia, tipo de exposición a toxina tal como AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglicósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina), variables clínicas (por ejemplo, tensión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria), puntuaciones de riesgo (puntuación de APACHE, puntuación de PREDICT, puntuación de riesgo de TIMI para UA/NSTEMI, puntuación de riesgo de Framingham), una medida de proteína total en orina, una tasa de filtración glomerular, una tasa de filtración glomerular estimada, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, una medida de antígeno papilar renal 1 (RPA1); una medida de antígeno papilar renal 2 (RPA2); una concentración de creatinina en orina, una excreción de sodio fraccionada, una concentración de sodio en orina, una razón de creatinina en orina con respecto a creatinina en suero o plasma, una densidad relativa de orina, una osmolalidad de orina, una razón de nitrógeno ureico en orina con respecto a nitrógeno ureico en plasma, una razón de BUN con respecto a creatinina en plasma, y/o un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina/(creatinina en orina/creatinina en plasma). Otras medidas de la función renal que pueden combinarse con el/los resultado(s) de ensayo de marcador de lesión renal se describen a continuación en el presente documento y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830, y Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815.

Combinar resultados de ensayo/indicios clínicos de esta manera puede comprender el uso de regresión logística de múltiples variables, modelado logarítmico lineal, análisis de redes neuronales, análisis de n de m, análisis de árbol de decisiones, etc. No se pretende que esta lista sea limitativa.

Diagnóstico de insuficiencia renal aguda

60 Tal como se indicó anteriormente, los términos "lesión renal (o de riñón) aguda" e "insuficiencia renal (o de riñón) aguda" tal como se usan en el presente documento se definen en parte en cuanto a cambios en la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial. La mayoría de las definiciones de ARF tienen elementos en común,

incluyendo el uso de creatinina en suero y, con frecuencia, diuresis. Los pacientes pueden presentar disfunción renal sin una medida de nivel inicial disponible de la función renal para su uso en esta comparación. En tal caso, puede estimarse un valor de creatinina en suero de nivel inicial suponiendo que el paciente tenía inicialmente una GFR normal. La tasa de filtración glomerular (GFR) es el volumen de líquido filtrado a partir de los capilares glomerulares renales (del riñón) al interior de la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. La tasa de filtración glomerular (GFR) puede calcularse midiendo cualquier producto químico que tiene un nivel estacionario en la sangre, y se filtra libremente pero no se reabsorbe ni se secreta por los riñones. La GFR se expresa normalmente en unidades de ml/min:

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

Normalizando la GFR con respecto al área de superficie corporal, puede suponerse una GFR de aproximadamente 75-100 ml/min por 1,73 m². La tasa así medida es la cantidad de sustancia en la orina que se originó a partir de un volumen calculable de sangre.

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

El aclaramiento de creatinina (CCr) puede calcularse si se conocen valores para la concentración de creatinina en orina (UCr), velocidad de flujo de orina (V) y concentración de creatinina en plasma (P_{Cr}). Dado que el producto de la concentración en orina y la velocidad de flujo de orina proporciona la tasa de excreción de creatinina, también se dice que el aclaramiento de creatinina es su tasa de excreción (U_{Cr}xV) dividida entre su concentración en plasma. Habitualmente, esto se representa matemáticamente como:

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

Habitualmente se emprende una recogida de orina de 24 horas, desde la vejiga vacía una mañana hasta el contenido de la vejiga a la mañana siguiente, extrayéndose entonces una prueba de sangre comparativa:

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

Para permitir la comparación de resultados entre personas de diferente tamaño, con frecuencia se corrige el CCr para el área de superficie corporal (BSA) y se expresa en comparación con un hombre de tamaño medio como ml/min/1,73 m². Aunque la mayoría de los adultos tienen un BSA que se aproxima a 1,7 (1,6-1,9), el CCr de pacientes extremadamente obesos o delgados debe corregirse para su BSA real:

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

La precisión de una medición de aclaramiento de creatinina (aunque se complete la recogida) es limitada porque a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular (GFR) aumenta la secreción de creatinina, y por tanto el aumento de creatinina en suero es menor. Por tanto, la excreción de creatinina es mucho mayor que la carga filtrada, dando como resultado una sobreestimación posiblemente grande de la GFR (con una diferencia de hasta el doble). Sin embargo, con fines clínicos es importante determinar si la función renal es estable o está empeorando o mejorando. Esto se determina con frecuencia monitorizando la creatinina en suero por sí sola. Al igual que el aclaramiento de creatinina, la creatinina en suero no será un reflejo preciso de la GFR en la condición en estado no estacionario de ARF. No obstante, el grado al que cambia la creatinina en suero con respecto al nivel inicial reflejará el cambio de GFR. La creatinina en suero se mide de manera rápida y sencilla y es específica para la función renal.

Con fines de determinar la diuresis basándose en ml/kg/h, la recogida y medición de orina cada hora resulta adecuada. En el caso en el que, por ejemplo, sólo se dispone de una producción de 24 h acumulativa y no se proporcionan pesos de paciente, se han descrito modificaciones menores de los criterios de diuresis de RIFLE. Por ejemplo, Bagshaw *et al.*, *Nephrol. Dial. Transplant.* 23: 1203-1210, 2008, suponen un peso de paciente promedio de 70 kg, y se asigna una clasificación de RIFLE a los pacientes basándose en lo siguiente: <35 ml/h (riesgo), <21 ml/h (lesión) o <4 ml/h (insuficiencia).

Seleccionar un régimen de tratamiento

Una vez obtenido un diagnóstico, el médico puede seleccionar fácilmente un régimen de tratamiento que es compatible con el diagnóstico, tal como iniciar terapia renal sustitutiva, retirar la administración de compuestos que se sabe que son dañinos para el riñón, trasplante de riñón, retrasar o evitar procedimientos que se sabe que son dañinos para el riñón, modificar la administración de diuréticos, iniciar terapia dirigida a objetivo, etc. El experto en la técnica conoce tratamientos apropiados para numerosas enfermedades comentadas en relación con los métodos de diagnóstico descritos en el presente documento. Véanse, por ejemplo, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17^a ed. Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 1999. Además, dado que los métodos y las composiciones descritos en el presente documento proporcionan información de pronóstico, los marcadores dados a conocer en el presente documento pueden usarse para monitorizar un curso de tratamiento. Por ejemplo, un estado de pronóstico mejorado o empeorado puede indicar que un tratamiento particular es o no es eficaz.

Un experto en la técnica aprecia fácilmente que la presente invención está muy adaptada para llevar a cabo los objetos y obtener los fines y las ventajas mencionados, así como los inherentes a la misma. Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de realizaciones preferidas, y son a modo de ejemplo.

15 Ejemplo 1: Recogida de muestras de nefropatía inducida por contraste

El objetivo de este estudio de recogida de muestras es recoger muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de recibir medios de contraste intravasculares. Se incluyen aproximadamente 250 adultos que se someten a procedimientos radiográficos/angiográficos que implican administración intravascular de medios de contraste yodados. Para incluirse en el estudio, cada paciente debe cumplir la totalidad de los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de inclusión

hombres y mujeres de 18 años de edad o más;

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

25 previsto que esté hospitalizado durante al menos 48 horas tras la administración de contraste;

capaz y dispuesto a proporcionar 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;

30 función renal que empeora de manera aguda antes del procedimiento de contraste;

ya recibe diálisis (de manera o bien aguda o bien crónica) o con necesidad inminente de diálisis en la inclusión;

previsto que se someta a intervención quirúrgica mayor (tal como que implica derivación cardiopulmonar) o un procedimiento de obtención de imágenes adicional con medios de contraste con riesgo significativo de agresión renal adicional dentro del plazo de 48 h tras la administración de contraste;

35 participación en un estudio clínico intervencional con una terapia experimental dentro del plazo de los 30 días anteriores;

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

Inmediatamente antes de la primera administración de contraste (y tras cualquier hidratación previa al procedimiento), se recogen una muestra de sangre sometida a tratamiento anticoagulante con EDTA (10 ml) y una muestra de orina (10 ml) de cada paciente. Después se recogen muestras de sangre y de orina a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2), 48 (± 2) y 72 (± 2) h tras la última administración de medios de contraste durante el procedimiento de contraste de índice. Se extrae sangre mediante venopunción directa o mediante otro acceso venoso disponible, tal como una camisa femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o vía heparinizada. Estas muestras de sangre del estudio se procesan para dar plasma en el sitio clínico, se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc.

Se evalúa la creatinina en suero en el sitio inmediately antes de la primera administración de contraste (tras cualquier hidratación previa al procedimiento) y a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2) y 48 (± 2) y 72 (± 2) horas tras la última administración de contraste (de manera ideal, al mismo tiempo que se obtienen las muestras del estudio). Además, se evalúa el estado de cada paciente hasta el día 30 con respecto a medidas adicionales de creatinina en suero y en orina, una necesidad de diálisis, estado de hospitalización y desenlaces clínicos adversos (incluyendo mortalidad).

Antes de la administración de contraste, se asigna a cada paciente un riesgo basándose en la siguiente evaluación:

- tensión arterial sistólica <80 mm de Hg = 5 puntos; bomba de balón intraarterial = 5 puntos; insuficiencia cardiaca congestiva (clase III-IV o historia de edema pulmonar) = 5 puntos; edad >75 años = 4 puntos; nivel de hematocrito <39% para hombres, <35% para mujeres = 3 puntos; diabetes = 3 puntos; volumen de medios de contraste = 1 punto por cada 100 ml; nivel de creatinina en suero >1,5 g/dl = 4 puntos O GFR 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 CIN y diálisis: 5 o menos puntos en total = riesgo de CIN - 7,5%, riesgo de diálisis - 0,04%; 6-10 puntos en total = riesgo de CIN - 14%, riesgo de diálisis - 0,12%; 11-16 puntos en total = riesgo de CIN - 26,1%, riesgo de diálisis - 1,09%; >16 puntos en total = riesgo de CIN - 57,3%, riesgo de diálisis - 12,8%.

Ejemplo 2: Recogida de muestras de cirugía cardiaca

- 10 El objetivo de este estudio de recogida de muestras es recoger muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de someterse a cirugía cardiovascular, un procedimiento que se sabe que es posiblemente dañino para la función renal. Se incluyen aproximadamente 900 adultos que se someten a tal cirugía. Para incluirse en el estudio, cada paciente debe cumplir la totalidad de los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:
- 15 Criterios de inclusión
- hombres y mujeres de 18 años de edad o más;
- someterse a cirugía cardiovascular;
- puntuación de riesgo de índice de riesgo predictivo de Toronto/Ottawa para sustitución renal de al menos 2 (Wijeysundera *et al.*, JAMA 297: 1801-9, 2007); y
- 20 capaz y dispuesto a proporcionar consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio y cumplir con todos los procedimientos del estudio.
- Criterios de exclusión
- embarazo conocido;
- trasplante renal previo;
- 25 función renal que empeora de manera aguda antes de la inclusión (por ejemplo, cualquier categoría de los criterios de RIFLE);
- ya recibe diálisis (de manera o bien aguda o bien crónica) o con necesidad inminente de diálisis en la inclusión;
- actualmente incluido en otro estudio clínico o previsto que se incluya en otro estudio clínico dentro del plazo de 7 días desde la cirugía cardiaca que implica infusión de fármaco o una intervención terapéutica para AKI;
- 30 infección conocida por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de hepatitis.
- En el plazo de 3 horas antes de la primera incisión (y después de cualquier hidratación previa al procedimiento), se recogen una muestra de sangre sometida a tratamiento anticoagulante con EDTA (10 ml), sangre completa (3 ml) y una muestra de orina (35 ml) de cada paciente. Después se recogen muestras de sangre y de orina a las 3 (±0,5), 6 (±0,5), 12 (±1), 24 (±2) y 48 (±2) h tras el procedimiento y después cada día en los días 3 a 7 si el sujeto permanece
- 35 en el hospital. Se extrae sangre mediante venopunción directa o mediante otro acceso venoso disponible, tal como una camisa femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o vía heparinizada. Estas muestras de sangre del estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc.

Ejemplo 3: Recogida de muestras de sujetos con enfermedad aguda

- 40 El objetivo de este estudio es recoger muestras de pacientes con enfermedad aguda. Se incluirán aproximadamente 1900 adultos que se espera que estén en la UCI durante al menos 48 horas. Para incluirse en el estudio, cada paciente debe cumplir la totalidad de los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:
- Criterios de inclusión
- 45 hombres y mujeres de 18 años de edad o más;
- Población del estudio 1: aproximadamente 300 pacientes que tienen al menos uno de:
- choque (SBP < 90 mm de Hg y/o necesidad de soporte vasopresor para mantener MAP > 60 mm de Hg y/o disminución documentada de SBP de al menos 40 mm de Hg); y

septicemia;

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

antibióticos i.v. prescritos en entrada de prescripción médica informatizada (CPOE) dentro del plazo de 24 horas desde la inclusión;

5 exposición a medios de contraste dentro del plazo de 24 horas desde la inclusión;

aumento de la presión intraabdominal con insuficiencia cardiaca descompensada aguda; y

traumatismo grave como motivo principal para ingreso en la UCI y probable que esté hospitalizado en la UCI durante 48 horas tras la inclusión;

10 Población del estudio 3: aproximadamente 300 pacientes que se espera que se hospitalicen a través del entorno de cuidados agudos (UCI o ED) con un factor de riesgo conocido para lesión renal aguda (por ejemplo septicemia, hipotensión/choque (choque = BP sistólica < 90 mm de Hg y/o necesidad de soporte vasopresor para mantener una MAP > 60 mm de Hg y/o una disminución documentada de SBP > 40 mm de Hg), traumatismo mayor, hemorragia o cirugía mayor); y/o se espera que estén hospitalizados en la UCI durante al menos 24 horas tras la inclusión;

15 Población del estudio 4: aproximadamente 1000 pacientes que tienen 21 años de edad o más, dentro del plazo de 24 horas del ingreso en la UCI, que se espera que tengan un catéter urinario permanente durante al menos 48 horas tras la inclusión, y que tienen al menos uno de los siguientes estados agudos dentro del plazo de 24 horas antes de la inclusión:

(i) puntuación de SOFA respiratoria de ≥ 2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), (ii) puntuación de SOFA cardiovascular de ≥ 1 ($\text{MAP} < 70$ mm de Hg y/o cualquier vasopresor requerido).

20 Criterios de exclusión

embarazo conocido;

individuos internados;

trasplante renal previo;

25 función renal conocida que empeora de manera aguda antes de la inclusión (por ejemplo, cualquier categoría de los criterios de RIFLE);

diálisis recibida (de manera o bien aguda o bien crónica) dentro del 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 inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de hepatitis;

cumple cualquiera de lo siguiente:

30 (i) hemorragia activa con una necesidad prevista de > 4 unidades de PRBC en un día;

(ii) hemoglobina < 7 g/dl;

(iii) cualquier otro estado que, según la opinión del médico, contraindicará la extracción de muestras de sangre en serie con fines del estudio clínico;

35 sólo cumple el criterio de inclusión de SBP < 90 mm de Hg expuesto anteriormente, y no tiene choque según la opinión del médico encargado o el investigador principal.

40 Tras obtener el consentimiento informado, se recogen una muestra de sangre sometida a tratamiento anticoagulante con EDTA (10 ml) y una muestra de orina (25-50 ml) de cada paciente. Después se recogen muestras de sangre y de orina a las 4 ($\pm 0,5$) y 8 (± 1) horas tras la administración de contraste (si es aplicable); a las 12 (± 1), 24 (± 2), 36 (± 2), 48 (± 2), 60 (± 2), 72 (± 2) y 84 (± 2) horas tras la inclusión, y después de eso cada día hasta del día 7 al día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. Se extrae sangre mediante venopunción directa o mediante otro acceso venoso disponible, tal como una camisa femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o vía heparinizada. Estas muestras de sangre del estudio se procesan para dar plasma en el sitio clínico, se congelan y se envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio se congelan y se envían a Astute Medical, Inc.

45 Ejemplo 4. Formato de inmunoensayo

Se miden analitos usando técnicas de inmunoensayo enzimático de tipo sándwich convencionales. Un primer anticuerpo que se une al analito se inmoviliza en pocillos de una microplaca de poliestireno de 96 pocillos. Se

añaden con pipeta patrones de analito y muestras de prueba en los pocillos apropiados y cualquier analito presente se une al anticuerpo inmovilizado. Tras eliminar mediante lavado cualquier sustancia no unida, se añade un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano picante, que se une al analito, a los pocillos, formando así complejos de tipo sándwich con el analito (si está presente) y el primer anticuerpo. Tras un lavado para eliminar cualquier reactivo de anticuerpo-enzima no unido, se añade una disolución de sustrato que comprende tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno a los pocillos. 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 prueba en comparación a una curva patrón determinada a partir de los patrones de analito.

Las unidades para las concentraciones notificadas en las siguientes tablas de datos son las siguientes: proteína de 70 kDa de choque térmico 1 - pg/ml, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina - pg/ml, complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 - pg/ml, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1 - ng/ml, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88 - ng/ml, molécula de adhesión celular neuronal - ng/ml y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral - pg/ml. En el caso de los marcadores de lesión renal que son proteínas de membrana tal como se describe en el presente documento, los ensayos usados en estos ejemplos detectan formas solubles de los mismos.

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

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

Se adquirieron muestras de orina humana de donantes con diversas enfermedades crónicas ("pacientes con enfermedad crónica") incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus e hipertensión, de Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454. Las muestras de orina se enviaron y se almacenaron congeladas a menos de -20 grados centígrados. El proveedor proporcionó un formulario de caso clínico para cada donante individual con edad, sexo, raza (blanca/caucásica), estado de fumador y consumo de alcohol, altura, peso, diagnóstico de enfermedad(es) crónica(s), medicamentos actuales y cirugías previas.

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

Se incluyeron pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el siguiente estudio. Se clasificó a cada paciente mediante estado renal como sin lesión (0), riesgo de lesión (R), lesión (I) e insuficiencia (F) según el estadio máximo alcanzado dentro del plazo de 7 días desde la inclusión según se determina mediante los criterios de RIFLE. Se recogieron muestras de sangre sometidas a tratamiento anticoagulante con EDTA (10 ml) y muestras de orina (25-30 ml) de cada paciente en la inclusión, 4 (\pm 0,5) y 8 (\pm 1) horas tras la administración de contraste (si es aplicable); a las 12 (\pm 1), 24 (\pm 2) y 48 (\pm 2) horas tras la inclusión, y después de eso cada día hasta del día 7 al día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. Se midió cada uno de los marcadores mediante métodos de inmunoensayo convencionales usando reactivos de ensayo comercialmente disponibles en las muestras de orina y el componente de plasma de las muestras de sangre recogidas.

Se definieron dos cohortes para representar una población "enferma" y una "normal". Aunque se usan estos términos por conveniencia, "enfermo" y "normal" simplemente representan dos cohortes para comparación (por ejemplo RIFLE 0 frente a RIFLE R, I y F; RIFLE 0 frente a RIFLE R; RIFLE 0 y R frente a RIFLE I y F; etc.). El tiempo "antes del estadio máx." representa el momento en el que se recoge una muestra, con respecto al momento en el que un paciente particular alcanza el estadio de enfermedad más bajo según se define para esa cohorte, agrupado en tres grupos que son de +/- 12 horas. Por ejemplo, "24 h antes" que usa 0 frente a R, I, F como las dos cohortes significará 24 h (+/- 12 horas) antes de alcanzar el estadio R (o I si no hay ninguna muestra a R, o F si no hay ninguna muestra a R o I).

Se generó una curva de características operativas del receptor (ROC) para cada biomarcador medido y se determina el área bajo cada curva de ROC (AUC). También se separaron los pacientes en la cohorte 2 según si el motivo para su asignación a la cohorte 2 era basándose en medidas de creatinina en suero (sCr), basándose en diuresis (UO) o basándose en cualquiera de medidas de creatinina en suero o diuresis. Usando el mismo ejemplo comentado anteriormente (0 frente a R, I, F), para los pacientes asignados al estadio R, I o F basándose en medidas de creatinina en suero solas, la cohorte de estadio 0 puede incluir pacientes asignados al estadio R, I o F basándose en diuresis; para los pacientes asignados al estadio R, I o F basándose en diuresis sola, la cohorte de estadio 0 puede incluir pacientes asignados al estadio R, I o F basándose en medidas de creatinina en suero; y para los pacientes asignados al estadio R, I o F basándose en medidas de creatinina en suero o diuresis, la cohorte de estadio 0 sólo contiene pacientes en estadio 0 tanto para medidas de creatinina en suero como para diuresis. Además, en los datos para pacientes asignados basándose en medidas de creatinina en suero o diuresis, se usa el método de asignación que proporciona el estadio de RIFLE más grave.

5 Se determinó la capacidad para distinguir la cohorte 1 de la cohorte 2 usando un análisis de ROC. EE es el error estándar del AUC, n es el número de muestras o pacientes individuales (“pts”, tal como se indica). Los errores estándar se calculan tal como se describe en Hanley, J. A., y McNeil, B.J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology (1982) 143: 29-36; los valores p se calculan con una prueba de la Z bilateral. Un AUC < 0,5 es indicativa de un marcador de tendencia negativa para la comparación, y un AUC > 0,5 es indicativa de un marcador de tendencia positiva para la comparación.

10 Se seleccionaron diversas concentraciones de umbral (o “punto de corte”) y se determinan la sensibilidad y especificidad asociadas para distinguir la cohorte 1 de la cohorte 2. OR es la razón de probabilidades calculada para la concentración de punto de corte particular, y el IC del 95% es el intervalo de confianza para la razón de probabilidades.

Tabla 1: comparación de niveles de marcador en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0) y en muestras de orina recogidas de sujetos a las 0, 24 horas, y 48 horas antes de alcanzar el estadio R, I o F en la cohorte 2.

15 Complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,237	0,487	0,487	0,487	0,362
Promedio	328	5,13	328	22,4	328	0,362
D.E.	1910	21,0	1910	65,2	1910	0,176
p (prueba de la t)		0,47		0,49		0,81
Min	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237
Max	13900	91,7	13900	267	13900	0,487
n (muestra)	53	19	53	19	53	2
n (paciente)	42	19	42	19	42	2

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487
Promedio	193	0,387	193	111	193	0,487
D.E.	1440	0,137	1440	235	1440	0
p (prueba de la t)		0,77		0,90		0,85
Mín.	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,487
Máx.	13900	0,487	13900	530	13900	0,487
n (muestra)	93	5	93	5	93	2
n (paciente)	73	5	73	5	73	2

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,237	0,487	0,487	0,487	0,487
Promedio	348	6,40	348	117	348	0,425
D.E.	2070	23,6	2070	431	2070	0,125
p (prueba de la t)		0,53		0,62		0,74
Mín.	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237
Máx.	13900	91,7	13900	1930	13900	0,487
n (muestra)	45	15	45	20	45	4
n (paciente)	35	15	35	20	35	4

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,32	0,47	0,39	0,44	0,57	0,58	0,35	0,63	0,54
EE	0,075	0,14	0,087	0,078	0,14	0,079	0,22	0,21	0,15
p	0,015	0,80	0,20	0,46	0,60	0,33	0,50	0,55	0,82
nCohorte 1	53	93	45	53	93	45	53	93	45
nCohorte 2	19	5	15	19	5	20	2	2	4

ES 2 721 907 T3

Corte 1	0	0	0	0	0	0,237	0	0,237	0,237
Sens. 1	100%	100%	100%	100%	100%	70%	100%	100%	75%
Espec. 1	0%	0%	0%	0%	0%	49%	0%	44%	49%
Corte 2	0	0	0	0	0	0	0	0,237	0
Sens. 2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Espec. 2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	44%	0%
Corte 3	0	0	0	0	0	0	0	0,237	0
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	44%	0%
Corte 4	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487
Sens. 4	5%	0%	7%	21%	40%	25%	0%	0%	0%
Espec. 4	77%	82%	78%	77%	82%	78%	77%	82%	78%
Corte 5	85,2	0,487	3,84	85,2	0,487	3,84	85,2	0,487	3,84
Sens. 5	5%	0%	7%	11%	40%	25%	0%	0%	0%
Espec. 5	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	82%	80%
Corte 6	201	154	201	201	154	201	201	154	201
Sens. 6	0%	0%	0%	5%	20%	10%	0%	0%	0%
Espec. 6	91%	90%	93%	91%	90%	93%	91%	90%	93%
Cuart. de OR 2	1,0	>3,6	5,1	0,70	0,96	>27	>0	>2,1	0
Valor de p	1,0	<0,29	0,17	0,67	0,98	<0,0044	<na	<0,56	na
IC del 95%	0,058	>0,35	0,50	0,13	0,057	>2,8	>na	>0,18	na
Cuart. de OR 2	17	na	52	3,7	16	na	na	na	na
Cuart. de OR 3	34	>1,0	12	1,3	1,0	>7,3	>1,1	>0	3,7
Valor de p	0,0021	<0,98	0,030	0,70	1,0	<0,088	<0,96	<na	0,29
IC del 95%	3,6	>0,062	1,3	0,30	0,059	>0,74	>0,061	>na	0,32
Cuart. de OR 3	320	na	120	6,1	17	na	na	na	42
Cuart. de OR 4	6,5	>1,1	3,5	2,2	2,0	>6,7	>1,2	>0	0
Valor de p	0,10	<0,95	0,30	0,28	0,58	<0,10	<0,92	<na	na
IC del 95%	0,68	>0,064	0,32	0,52	0,17	>0,69	>0,066	>na	na
Cuart. de OR 4	63	na	38	9,6	24	na	na	na	na

Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	277	424	277	499	277	225
Promedio	558	408	558	702	558	700
D.E.	1110	392	1110	906	1110	897
p (prueba de la t)		0,58		0,62		0,83
Mín.	0,297	0,335	0,297	0,335	0,297	140
Máx.	7800	1680	7800	3860	7800	1730
n (muestra)	51	18	51	18	51	3
n (paciente)	41	18	41	18	41	3

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	286	459	286	982	286	774
Promedio	535	863	535	861	535	774
D.E.	943	767	943	592	943	776
p (prueba de		0,45		0,45		0,72

ES 2 721 907 T3

la t)						
Mín.	0,297	217	0,297	0,335	0,297	225
Máx.	7800	1710	7800	1600	7800	1320
n (muestra)	90	5	90	5	90	2
n (paciente)	71	5	71	5	71	2

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	224	424	224	435	224	1680
Promedio	553	339	553	1260	553	1170
D.E.	1190	258	1190	2690	1190	801
p (prueba de la t)		0,51		0,15		0,27
Mín.	0,297	0,335	0,297	0,335	0,297	140
Máx.	7800	812	7800	11800	7800	1820
n (muestra)	45	14	45	19	45	5
n (paciente)	35	14	35	19	35	5

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,52	0,68	0,53	0,57	0,70	0,64	0,57	0,69	0,78
EE	0,080	0,14	0,090	0,080	0,13	0,079	0,18	0,21	0,13
p	0,85	0,17	0,77	0,37	0,13	0,079	0,70	0,36	0,025
nCohorte 1	51	90	45	51	90	45	51	90	45
nCohorte 2	18	5	14	18	5	19	3	2	5
Corte 1	210	245	99,4	151	627	180	117	224	401
Sens. 1	72%	80%	71%	72%	80%	74%	100%	100%	80%
Espec. 1	39%	47%	36%	29%	73%	44%	29%	43%	67%
Corte 2	60,6	245	47,5	117	627	135	117	224	401
Sens. 2	83%	80%	86%	83%	80%	84%	100%	100%	80%
Espec. 2	20%	47%	24%	29%	73%	38%	29%	43%	67%
Corte 3	20,7	210	23,5	0,297	0,297	99,4	117	224	135
Sens. 3	94%	100%	93%	100%	100%	95%	100%	100%	100%
Espec. 3	10%	41%	16%	2%	1%	36%	29%	43%	38%
Corte 4	574	545	512	574	545	512	574	545	512
Sens. 4	17%	40%	21%	44%	80%	42%	33%	50%	60%
Espec. 4	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%	71%
Corte 5	755	763	664	755	763	664	755	763	664
Sens. 5	11%	40%	14%	33%	60%	32%	33%	50%	60%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	1020	1020	1320	1020	1020	1320	1020	1020	1320
Sens. 6	6%	40%	0%	17%	40%	16%	33%	50%	60%
Espec. 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%
Cuart. de OR 2	1,0	>2,1	0,56	1,9	0	6,8	>2,2	>1,0	>1,0
Valor de p	1,0	<0,56	0,57	0,42	na	0,099	<0,55	<0,98	<1,0
IC del 95%	0,20	>0,18	0,079	0,38	na	0,69	>0,17	>0,062	>0,056
Cuart. de OR 2	4,9	na	4,0	9,9	na	67	na	na	na
Cuart. de OR 3	2,3	>1,0	3,2	1,4	0,96	12	>0	>0	>1,1
Valor de p	0,28	<1,0	0,16	0,67	0,98	0,033	<na	<na	<0,95
IC del 95%	0,52	>0,059	0,63	0,27	0,056	1,2	>na	>na	>0,061
Cuart. de OR 3	10,0	na	16	7,7	16	110	na	na	na
Cuart. de	0,65	>2,1	0,56	2,3	3,1	9,0	>1,0	>1,0	>3,6

ES 2 721 907 T3

OR 4									
Valor de p	0,61	<0,56	0,57	0,30	0,34	0,057	<1,0	<0,98	<0,30
IC del 95%	0,12	>0,18	0,079	0,48	0,30	0,94	>0,056	>0,062	>0,32
Cuart. de OR 4	3,5	na	4,0	11	33	87	na	na	na

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,0103	0,0103	0,0169	nd	nd
Promedio	0,0275	0,0137	0,0275	0,0405	nd	nd
D.E.	0,0922	0,0113	0,0922	0,0818	nd	nd
p (prueba de la t)		0,54		0,59	nd	nd
Mín.	0,000123	0,000172	0,000123	0,000172	nd	nd
Máx.	0,679	0,0423	0,679	0,365	nd	nd
n (muestra)	54	17	54	19	nd	nd
n (paciente)	43	17	43	19	nd	nd

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,00132	0,0103	0,0381	0,0103	0,0292
Promedio	0,0278	0,00733	0,0278	0,0354	0,0278	0,0292
D.E.	0,0804	0,00927	0,0804	0,0263	0,0804	0
p (prueba de la t)		0,57		0,83		0,98
Mín.	0,000123	0,000172	0,000123	0,000519	0,000123	0,0292
Máx.	0,679	0,0197	0,679	0,0680	0,679	0,0292
n (muestra)	91	5	91	5	91	2
n (paciente)	73	5	73	5	73	2

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,0169	0,0103	0,0115	0,0103	0,0150
Promedio	0,0292	0,0166	0,0292	0,0335	0,0292	0,0200
D.E.	0,0988	0,0108	0,0988	0,0799	0,0988	0,0216
p (prueba de la t)		0,65		0,86		0,87
Mín.	0,000123	0,000519	0,000123	0,000172	0,000123	0,00132
Máx.	0,679	0,0423	0,679	0,365	0,679	0,0436
n (muestra)	47	13	47	20	47	3
n (paciente)	37	13	37	20	37	3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,50	0,34	0,59	0,59	0,72	0,56	nd	0,81	0,63
EE	0,081	0,14	0,092	0,078	0,13	0,078	nd	0,19	0,18
p	0,98	0,25	0,33	0,23	0,10	0,47	nd	0,093	0,48
nCohorte 1	54	91	47	54	91	47	nd	91	47
nCohorte 2	17	5	13	19	5	20	nd	2	3
Corte 1	0,00573	0,000172	0,00454	0,00132	0,0169	0,00454	nd	0,0254	0,000519
Sens. 1	76%	80%	92%	74%	80%	70%	nd	100%	100%
Espec. 1	30%	11%	36%	26%	67%	36%	nd	79%	30%
Corte 2	0,000519	0,000172	0,00454	0,000172	0,0169	0,000519	nd	0,0254	0,000519
Sens. 2	82%	80%	92%	89%	80%	85%	nd	100%	100%
Espec. 2	20%	11%	36%	13%	67%	30%	nd	79%	30%
Corte 3	0,000172	0,000123	0,00454	0,000123	0,000172	0,000172	nd	0,0254	0,000519

ES 2 721 907 T3

Sens. 3	94%	100%	92%	100%	100%	90%	nd	100%	100%
Espec. 3	13%	2%	36%	4%	11%	19%	nd	79%	30%
Corte 4	0,0169	0,0197	0,0169	0,0169	0,0197	0,0169	nd	0,0197	0,0169
Sens. 4	35%	0%	46%	47%	60%	35%	nd	100%	33%
Espec. 4	72%	71%	70%	72%	71%	70%	nd	71%	70%
Corte 5	0,0292	0,0292	0,0292	0,0292	0,0292	0,0292	nd	0,0292	0,0292
Sens. 5	6%	0%	8%	32%	60%	15%	nd	0%	33%
Espec. 5	85%	84%	85%	85%	84%	85%	nd	84%	85%
Corte 6	0,0388	0,0423	0,0388	0,0388	0,0423	0,0388	nd	0,0423	0,0388
Sens. 6	6%	0%	8%	21%	40%	10%	nd	0%	33%
Espec. 6	93%	92%	91%	93%	92%	91%	nd	92%	91%
Cuart. de OR 2	1,2	>2,2	7,0	1,0	0	3,8	nd	>0	>1,0
Valor de p	0,77	<0,54	0,097	1,0	na	0,14	nd	<na	<1,0
IC del 95%	0,27	>0,18	0,71	0,21	na	0,64	nd	>na	>0,056
Cuart. de OR 2	5,7	na	69	4,8	na	23	nd	na	na
Cuart. de OR 3	0,93	>0	3,5	1,0	1,0	3,8	nd	>0	>1,1
Valor de p	0,93	<na	0,30	1,0	1,0	0,14	nd	<na	<0,95
IC del 95%	0,19	>na	0,32	0,21	0,059	0,64	nd	>na	>0,061
Cuart. de OR 3	4,5	na	38	4,8	17	23	nd	na	na
Cuart. de OR 4	0,93	>3,4	5,1	2,0	3,3	3,8	nd	>2,1	>1,0
Valor de p	0,93	<0,30	0,17	0,33	0,32	0,14	nd	<0,56	<1,0
IC del 95%	0,19	>0,33	0,50	0,48	0,32	0,64	nd	>0,18	>0,056
Cuart. de OR 4	4,5	na	52	8,7	34	23	nd	na	na

Complejo de colagenasa intersticial:inhibidor de metaloproteinas 2

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,231
Promedio	315	0,967	315	18,9	315	0,231
D.E.	2200	3,21	2200	68,2	2200	0,00389
p (prueba de la t)		0,54		0,56		0,84
Mín.	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228
Máx.	16000	14,2	16000	297	16000	0,233
n (muestra)	53	19	53	19	53	2
n (paciente)	42	19	42	19	42	2

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,228
Promedio	184	4,37	184	6,08	184	0,228
D.E.	1660	6,22	1660	13,1	1660	0
p (prueba de la t)		0,81		0,81		0,88
Mín.	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228
Máx.	16000	14,2	16000	29,5	16000	0,228
n (muestra)	93	5	93	5	93	2
n (paciente)	73	5	73	5	73	2

ES 2 721 907 T3

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,231
Promedio	360	0,232	360	37,2	360	3,72
D.E.	2380	0,00268	2380	105	2380	6,99
p (prueba de la t)		0,56		0,55		0,77
Mín.	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228
Máx.	16000	0,233	16000	384	16000	14,2
n (muestra)	45	15	45	20	45	4
n (paciente)	35	15	35	20	35	4

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,50	0,61	0,40	0,58	0,56	0,50	0,42	0,18	0,42
EE	0,078	0,14	0,087	0,078	0,14	0,078	0,22	0,18	0,16
p	0,96	0,41	0,25	0,33	0,65	0,98	0,71	0,086	0,63
nCohorte 1	53	93	45	53	93	45	53	93	45
nCohorte 2	19	5	15	19	5	20	2	2	4
Corte 1	0	0,228	0	0,228	0,228	0	0	0	0
Sens. 1	100%	80%	100%	74%	80%	100%	100%	100%	100%
Espec. 1	0%	37%	0%	45%	37%	0%	0%	0%	0%
Corte 2	0	0,228	0	0	0,228	0	0	0	0
Sens. 2	100%	80%	100%	100%	80%	100%	100%	100%	100%
Espec. 2	0%	37%	0%	0%	37%	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	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233
Sens. 4	5%	40%	0%	26%	20%	30%	0%	0%	25%
Espec. 4	77%	78%	73%	77%	78%	73%	77%	78%	73%
Corte 5	2,99	2,13	2,99	2,99	2,13	2,99	2,99	2,13	2,99
Sens. 5	5%	40%	0%	21%	20%	25%	0%	0%	25%
Espec. 5	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%
Corte 6	30,3	18,5	18,5	30,3	18,5	18,5	30,3	18,5	18,5
Sens. 6	0%	0%	0%	11%	20%	15%	0%	0%	0%
Espec. 6	91%	90%	93%	91%	90%	93%	91%	90%	93%
Cuart. de OR 2	0,12	>1,0	>10	0	>1,0	0,43	>1,1	>0	1,1
Valor de p	0,061	<1,0	<0,047	na	<1,0	0,27	<0,96	<na	0,95
IC del 95%	0,012	>0,059	>1,0	na	>0,059	0,095	>0,061	>na	0,061
Cuart. de OR 2	1,1	na	na	na	na	1,9	na	na	20
Cuart. de OR 3	3,1	>2,2	>5,5	2,6	>3,4	0,30	>0	>0	0
Valor de p	0,100	<0,54	<0,15	0,18	<0,30	0,14	<na	<na	na
IC del 95%	0,80	>0,18	>0,53	0,65	>0,33	0,060	>na	>na	na
Cuart. de OR 3	12	na	na	10	na	1,5	na	na	na
Cuart. de OR 4	0,12	>2,1	>7,5	1,0	>1,0	0,70	>1,2	>2,3	2,4
Valor de p	0,061	<0,56	<0,085	1,0	<1,0	0,62	<0,92	<0,51	0,50
IC del 95%	0,012	>0,18	>0,76	0,23	>0,059	0,17	>0,066	>0,19	0,19
Cuart. de OR 4	1,1	na	na	4,3	na	2,8	na	na	31

Complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasas 2

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	63,6	11,3	63,6	82,5	nd	nd
Promedio	610	807	610	1160	nd	nd
D.E.	2290	2050	2290	3840	nd	nd
p (prueba de la t)		0,74		0,48	nd	nd
Mín.	1,15	1,15	1,15	1,15	nd	nd
Máx.	16000	8520	16000	16000	nd	nd
n (muestra)	50	19	50	17	nd	nd
n (paciente)	40	19	40	17	nd	nd

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	34,8	29,2	34,8	292	34,8	918
Promedio	736	628	736	509	736	918
D.E.	2550	1220	2550	670	2550	1230
p (prueba de la t)		0,92		0,86		0,92
Mín.	1,15	1,19	1,15	1,19	1,15	51,6
Máx.	16000	3060	16000	1450	16000	1780
n (muestra)	88	6	88	4	88	2
n (paciente)	72	6	72	4	72	2

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	21,1	1,19	21,1	158	21,1	3060
Promedio	607	816	607	1240	607	4730
D.E.	2400	2210	2400	3680	2400	5730
p (prueba de la t)		0,77		0,41		0,012
Mín.	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	30,3
Máx.	16000	8520	16000	16000	16000	11100
n (muestra)	45	15	45	19	45	3
n (paciente)	35	15	35	19	35	3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,52	0,59	0,53	0,54	0,64	0,55	nd	0,72	0,82
EE	0,079	0,13	0,087	0,082	0,15	0,080	nd	0,21	0,15
p	0,85	0,49	0,73	0,62	0,37	0,51	nd	0,30	0,033
nCohorte 1	50	88	45	50	88	45	nd	88	45
nCohorte 2	19	6	15	17	4	19	nd	2	3
Corte 1	1,15	1,19	1,15	1,15	36,4	1,15	nd	36,4	21,1
Sens. 1	95%	83%	93%	88%	75%	79%	nd	100%	100%
Espec. 1	24%	45%	20%	24%	51%	20%	nd	51%	51%
Corte 2	1,15	1,19	1,15	1,15	1,15	0	nd	36,4	21,1
Sens. 2	95%	83%	93%	88%	100%	100%	nd	100%	100%
Espec. 2	24%	45%	20%	24%	18%	0%	nd	51%	51%
Corte 3	1,15	1,15	1,15	0	1,15	0	nd	36,4	21,1
Sens. 3	95%	100%	93%	100%	100%	100%	nd	100%	100%
Espec. 3	24%	18%	20%	0%	18%	0%	nd	51%	51%
Corte 4	189	295	189	189	295	189	nd	295	189
Sens. 4	32%	33%	33%	41%	50%	42%	nd	50%	67%
Espec. 4	70%	70%	71%	70%	70%	71%	nd	70%	71%
Corte 5	462	579	419	462	579	419	nd	579	419
Sens. 5	21%	33%	20%	18%	25%	26%	nd	50%	67%

ES 2 721 907 T3

Espec. 5	80%	81%	80%	80%	81%	80%	nd	81%	80%
Corte 6	1190	1230	1190	1190	1230	1190	nd	1230	1190
Sens. 6	16%	17%	13%	12%	25%	16%	nd	50%	67%
Espec. 6	90%	91%	91%	90%	91%	91%	nd	91%	91%
Cuart. de OR 2	4,1	>4,6	12	1,8	>1,0	1,0	nd	>0	>1,1
Valor de p	0,076	<0,19	0,030	0,48	<0,98	1,0	nd	<na	<0,95
IC del 95%	0,86	>0,47	1,3	0,35	>0,062	0,20	nd	>na	>0,061
Cuart. de OR 2	20	na	120	9,2	na	5,0	nd	na	na
Cuart. de OR 3	1,0	>0	3,5	1,8	>1,0	1,8	nd	>1,0	>0
Valor de p	1,0	<na	0,30	0,48	<0,98	0,45	nd	<0,97	<na
IC del 95%	0,17	>na	0,32	0,35	>0,062	0,39	nd	>0,061	>na
Cuart. de OR 3	5,8	na	38	9,2	na	8,2	nd	na	na
Cuart. de OR 4	1,8	>2,1	5,1	1,3	>2,2	1,4	nd	>1,0	>2,4
Valor de p	0,48	<0,56	0,17	0,74	<0,53	0,69	nd	<1,0	<0,50
IC del 95%	0,36	>0,18	0,50	0,25	>0,18	0,29	nd	>0,059	>0,19
Cuart. de OR 4	9,1	na	52	7,2	na	6,4	nd	na	na

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2300	3540	2300	2640	2300	2890
Promedio	2930	3880	2930	4210	2930	3140
D.E.	2240	4050	2240	6650	2240	1810
p (prueba de la t)		7,5E-4		6,1E-4		0,55
Mín.	6,83	221	6,83	216	6,83	293
Máx.	22000	40700	22000	55700	22000	6560
n (muestra)	460	117	460	125	460	45
n (paciente)	223	117	223	125	223	45

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2840	2320	2840	2390	2840	1990
Promedio	3480	2560	3480	3160	3480	2390
D.E.	3360	1650	3360	2380	3360	1630
p (prueba de la t)		0,087		0,52		0,11
Mín.	6,83	221	6,83	216	6,83	387
Máx.	55700	6210	55700	10800	55700	6110
n (muestra)	1008	39	1008	45	1008	25
n (paciente)	374	39	374	45	374	25

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2410	3860	2410	3060	2410	2880
Promedio	3010	4670	3010	4630	3010	3260
D.E.	2070	4820	2070	7120	2070	1990
p (prueba de la t)		9,0E-8		4,0E-5		0,44
Mín.	173	506	173	224	173	293

ES 2 721 907 T3

Máx.	11700	40700	11700	55700	11700	9700
n (muestra)	432	107	432	116	432	43
n (paciente)	172	107	172	116	172	43

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,61	0,40	0,66	0,56	0,46	0,58	0,56	0,37	0,56
EE	0,030	0,049	0,031	0,030	0,045	0,031	0,046	0,061	0,047
p	3,7E-4	0,044	6,1E-7	0,042	0,42	0,014	0,19	0,031	0,22
nCohorte 1	460	1008	432	460	1008	432	460	1008	432
nCohorte 2	117	39	107	125	45	116	45	25	43
Corte 1	2270	1090	2690	1950	1680	2040	2150	1190	2250
Sens. 1	70%	72%	70%	70%	71%	71%	71%	72%	72%
Espec. 1	50%	12%	55%	41%	25%	40%	47%	14%	45%
Corte 2	1550	994	2000	1250	1110	1560	1500	1110	1650
Sens. 2	80%	82%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	81%
Espec. 2	30%	10%	39%	20%	13%	29%	28%	13%	31%
Corte 3	994	615	1450	898	883	986	485	491	881
Sens. 3	91%	92%	91%	90%	91%	91%	91%	92%	91%
Espec. 3	13%	4%	26%	10%	8%	12%	3%	2%	9%
Corte 4	3540	4070	3650	3540	4070	3650	3540	4070	3650
Sens. 4	50%	18%	54%	37%	31%	39%	38%	16%	35%
Espec. 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Corte 5	4180	4960	4430	4180	4960	4430	4180	4960	4430
Sens. 5	31%	8%	33%	30%	20%	31%	31%	8%	26%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	5630	6470	6000	5630	6470	6000	5630	6470	6000
Sens. 6	17%	0%	23%	20%	9%	20%	9%	0%	9%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	1,1	1,5	1,3	0,87	0,72	1,3	0,65	1,0	1,1
Valor de p	0,87	0,43	0,47	0,65	0,49	0,35	0,43	1,00	0,80
IC del 95%	0,55	0,53	0,63	0,49	0,29	0,72	0,22	0,25	0,40
Cuart. de OR 2	2,1	4,3	2,8	1,6	1,8	2,5	1,9	4,1	3,3
Cuart. de OR 3	1,8	1,5	2,9	0,87	1,2	1,3	1,9	1,8	2,3
Valor de p	0,050	0,43	0,0021	0,65	0,67	0,43	0,15	0,36	0,083
IC del 95%	1,00	0,53	1,5	0,49	0,53	0,69	0,80	0,51	0,90
Cuart. de OR 3	3,4	4,3	5,7	1,6	2,7	2,4	4,5	6,1	5,8
Cuart. de OR 4	2,6	2,6	3,7	1,7	1,2	2,1	1,6	2,6	1,9
Valor de p	0,0015	0,052	9,9E-5	0,048	0,67	0,015	0,29	0,11	0,17
IC del 95%	1,4	0,99	1,9	1,0	0,53	1,2	0,67	0,80	0,75
Cuart. de OR 4	4,7	6,8	7,3	3,0	2,7	3,7	3,9	8,3	5,1

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0285	0,0335	0,0285	0,0324	0,0285	0,0287
Promedio	2,78	1,92	2,78	2,63	2,78	1,54

ES 2 721 907 T3

D.E.	9,69	7,52	9,69	13,7	9,69	6,36
p (prueba de la t)		0,37		0,89		0,39
Mín.	0,0110	0,0110	0,0110	0,0110	0,0110	0,0110
Máx.	92,3	63,9	92,3	134	92,3	41,7
n (muestra)	449	115	449	124	449	47
n (paciente)	222	115	222	124	222	47

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0285	0,0257	0,0285	0,0317	0,0285	0,0287
Promedio	2,84	0,930	2,84	1,03	2,84	2,16
D.E.	11,0	3,19	11,0	3,99	11,0	8,53
p (prueba de la t)		0,30		0,27		0,76
Mín.	0,0110	0,0139	0,0110	0,0139	0,0110	0,0110
Máx.	159	13,9	159	24,4	159	41,7
n (muestra)	997	36	997	45	997	24
n (paciente)	379	36	379	45	379	24

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0287	0,0335	0,0287	0,0312	0,0287	0,0287
Promedio	3,05	3,56	3,05	3,58	3,05	0,744
D.E.	10,6	13,1	10,6	17,5	10,6	2,23
p (prueba de la t)		0,67		0,68		0,15
Mín.	0,0110	0,0110	0,0110	0,0110	0,0110	0,0139
Máx.	92,3	79,6	92,3	134	92,3	12,3
n (muestra)	419	107	419	115	419	44
n (paciente)	175	107	175	115	175	44

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,52	0,42	0,50	0,52	0,52	0,50	0,49	0,50	0,46
EE	0,030	0,051	0,031	0,030	0,044	0,030	0,045	0,060	0,047
p	0,58	0,11	0,97	0,49	0,68	0,99	0,80	0,99	0,45
nCohorte 1	449	997	419	449	997	419	449	997	419
nCohorte 2	115	36	107	124	45	115	47	24	44
Corte 1	0,0239	0,0217	0,0247	0,0237	0,0247	0,0239	0,0217	0,0239	0,0227
Sens. 1	70%	72%	71%	73%	71%	70%	74%	71%	70%
Espec. 1	38%	22%	40%	35%	41%	34%	27%	37%	26%
Corte 2	0,0205	0,0162	0,0159	0,0217	0,0217	0,0227	0,0205	0,0205	0,0205
Sens. 2	80%	83%	86%	82%	82%	81%	83%	88%	84%
Espec. 2	22%	15%	16%	27%	22%	26%	22%	18%	19%
Corte 3	0,0139	0,0110	0,0139	0,0147	0,0147	0,0147	0,0110	0,0139	0,0147
Sens. 3	93%	100%	92%	91%	91%	90%	98%	92%	91%
Espec. 3	8%	4%	7%	14%	11%	12%	4%	7%	12%
Corte 4	0,0526	0,0439	0,0526	0,0526	0,0439	0,0526	0,0526	0,0439	0,0526
Sens. 4	16%	17%	17%	19%	18%	20%	19%	21%	18%
Espec. 4	73%	73%	72%	73%	73%	72%	73%	73%	72%
Corte 5	1,17	0,327	1,42	1,17	0,327	1,42	1,17	0,327	1,42
Sens. 5	14%	11%	15%	14%	13%	16%	13%	17%	11%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	6,80	6,49	8,01	6,80	6,49	8,01	6,80	6,49	8,01
Sens. 6	9%	6%	7%	6%	4%	5%	4%	4%	2%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	1,0	1,3	2,7	1,7	0,62	1,8	2,3	0,66	2,5
Valor de	1,0	0,58	0,0019	0,076	0,34	0,053	0,063	0,53	0,054

ES 2 721 907 T3

p									
IC del 95%	0,54	0,46	1,4	0,95	0,24	0,99	0,96	0,18	0,98
Cuart. de OR 2	1,8	3,9	5,0	3,1	1,6	3,2	5,6	2,4	6,3
Cuart. de OR 3	2,3	1,5	1,4	2,7	1,9	1,6	1,6	1,5	1,6
Valor de p	0,0030	0,43	0,31	7,0E-4	0,10	0,10	0,35	0,43	0,33
IC del 95%	1,3	0,53	0,72	1,5	0,89	0,91	0,61	0,53	0,61
Cuart. de OR 3	4,0	4,3	2,7	4,8	4,0	3,0	3,9	4,3	4,4
Cuart. de OR 4	0,68	2,2	1,6	0,94	0,62	0,96	1,3	0,83	1,5
Valor de p	0,25	0,11	0,18	0,85	0,34	0,89	0,63	0,76	0,44
IC del 95%	0,35	0,84	0,81	0,49	0,24	0,50	0,48	0,25	0,54
Cuart. de OR 4	1,3	6,0	3,0	1,8	1,6	1,8	3,3	2,7	4,0

Proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000171	0,000533	0,000533	0,000533	0,000165
Promedio	0,0182	0,0146	0,0182	0,0138	0,0182	0,000900
D.E.	0,0708	0,0619	0,0708	0,0330	0,0708	0,00127
p (prueba de la t)		0,79		0,73		0,68
Mín.	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000165
Máx.	0,671	0,371	0,671	0,171	0,671	0,00237
n (muestra)	98	36	98	33	98	3
n (paciente)	64	36	64	33	64	3

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000171	0,000533	0,000165	0,000533	0,000165
Promedio	0,0184	0,00598	0,0184	0,00792	0,0184	0,00225
D.E.	0,0636	0,0133	0,0636	0,0140	0,0636	0,00419
p (prueba de la t)		0,52		0,59		0,61
Mín.	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126
Máx.	0,671	0,0400	0,671	0,0359	0,671	0,00853
n (muestra)	192	11	192	11	192	4
n (paciente)	114	11	114	11	114	4

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000352	0,000533	0,000533	0,000533	0,000533
Promedio	0,0113	0,0169	0,0113	0,0134	0,0113	0,00485
D.E.	0,0229	0,0676	0,0229	0,0332	0,0229	0,0101
p (prueba de la t)		0,48		0,68		0,50
Mín.	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000165
Máx.	0,106	0,371	0,106	0,171	0,106	0,0253
n (muestra)	99	30	99	34	99	6
n (paciente)	61	30	61	34	61	6

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,42	0,42	0,45	0,55	0,41	0,55	0,39	0,31	0,51

ES 2 721 907 T3

EE	0,057	0,092	0,061	0,059	0,093	0,058	0,18	0,15	0,12
p	0,17	0,41	0,39	0,37	0,31	0,37	0,54	0,21	0,92
nCohorte 1	98	192	99	98	192	99	98	192	99
nCohorte 2	36	11	30	33	11	34	3	4	6
Corte 1	0,000126	0,000126	0,000126	0,000171	0,000126	0,000171	0,000126	0,000126	0,000126
Sens. 1	86%	91%	87%	73%	73%	74%	100%	75%	100%
Espec. 1	8%	11%	9%	40%	11%	42%	8%	11%	9%
Corte 2	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0	0,000126	0,000126	0	0,000126
Sens. 2	86%	91%	87%	94%	100%	94%	100%	100%	100%
Espec. 2	8%	11%	9%	8%	0%	9%	8%	0%	9%
Corte 3	0	0,000126	0	0,000126	0	0,000126	0,000126	0	0,000126
Sens. 3	100%	91%	100%	94%	100%	94%	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	11%	0%	8%	0%	9%	8%	0%	9%
Corte 4	0,000533	0,00237	0,00309	0,000533	0,00237	0,00309	0,000533	0,00237	0,00309
Sens. 4	22%	18%	27%	33%	27%	26%	33%	25%	17%
Espec. 4	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%	71%
Corte 5	0,0212	0,0190	0,0212	0,0212	0,0190	0,0212	0,0212	0,0190	0,0212
Sens. 5	14%	18%	13%	18%	18%	18%	0%	0%	17%
Espec. 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
Corte 6	0,0484	0,0394	0,0393	0,0484	0,0394	0,0393	0,0484	0,0394	0,0393
Sens. 6	3%	9%	3%	6%	0%	12%	0%	0%	0%
Espec. 6	91%	90%	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%
Cuart. de OR 2	0,12	0	1,3	3,0	0	3,2	>1,1	>1,0	1,0
Valor de p IC del 95%	0,055 0,014	na na	0,71 0,37	0,048 1,0	na na	0,055 0,98	<0,96 >0,064	<0,99 >0,062	1,0 0,13
Cuart. de OR 2	1,0	na	4,3	8,8	na	10	na	na	7,7
Cuart. de OR 3	3,4	3,9	0,64	0,23	1,4	2,1	>2,3	>2,1	0,48
Valor de p IC del 95%	0,024 1,2	0,10 0,77	0,53 0,16	0,083 0,044	0,70 0,29	0,23 0,62	<0,52 >0,19	<0,55 >0,18	0,56 0,041
Cuart. de OR 3	10,0	20	2,5	1,2	6,4	7,1	na	na	5,6
Cuart. de OR 4	2,2	1,0	3,1	1,3	1,4	1,7	>0	>1,0	0,46
Valor de p IC del 95%	0,16 0,74	0,98 0,14	0,051 0,99	0,61 0,43	0,68 0,30	0,39 0,50	<na >na	<0,99 >0,062	0,54 0,039
Cuart. de OR 4	6,6	7,5	9,5	4,2	6,6	5,9	na	na	5,4

Tabla 2: comparación de niveles de marcador en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0 o R) y en muestras de orina recogidas de sujetos a las 0, 24 horas, y 48 horas antes de alcanzar el estadio I o F en la cohorte 2.

Complejo de estromelisinina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,487	nd	nd
Promedio	202	23,1	nd	nd
D.E.	1420	69,4	nd	nd
p (prueba de la t)		0,63	nd	nd
Mín.	0,237	0,237	nd	nd
Máx.	13900	267	nd	nd
n (muestra)	97	15	nd	nd
n (paciente)	74	15	nd	nd

ES 2 721 907 T3

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	10,9	nd	nd
Promedio	181	181	nd	nd
D.E.	1340	303	nd	nd
p (prueba de la t)		1,00	nd	nd
Mín.	0,237	0,487	nd	nd
Máx.	13900	530	nd	nd
n (muestra)	110	3	nd	nd
n (paciente)	85	3	nd	nd

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,237	0,487	0,237	5,71
Promedio	217	24,0	217	5,71
D.E.	1550	72,0	1550	7,39
p (prueba de la t)		0,64		0,85
Mín.	0,237	0,237	0,237	0,487
Máx.	13900	267	13900	10,9
n (muestra)	82	14	82	2
n (paciente)	62	14	62	2

	24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,63	0,80	0,63	nd	nd	0,77
EE	0,082	0,15	0,085	nd	nd	0,20
p	0,12	0,048	0,12	nd	nd	0,18
nCohorte 1	97	110	82	nd	nd	82
nCohorte 2	15	3	14	nd	nd	2
Corte 1	0,237	0,237	0,237	nd	nd	0,237
Sens. 1	87%	100%	79%	nd	nd	100%
Espec. 1	45%	44%	55%	nd	nd	55%
Corte 2	0,237	0,237	0	nd	nd	0,237
Sens. 2	87%	100%	100%	nd	nd	100%
Espec. 2	45%	44%	0%	nd	nd	55%
Corte 3	0	0,237	0	nd	nd	0,237
Sens. 3	100%	100%	100%	nd	nd	100%
Espec. 3	0%	44%	0%	nd	nd	55%
Corte 4	0,487	0,487	0,487	nd	nd	0,487
Sens. 4	20%	67%	14%	nd	nd	50%
Espec. 4	81%	82%	83%	nd	nd	83%
Corte 5	0,487	0,487	0,487	nd	nd	0,487
Sens. 5	20%	67%	14%	nd	nd	50%
Espec. 5	81%	82%	83%	nd	nd	83%
Corte 6	154	123	118	nd	nd	118
Sens. 6	7%	33%	7%	nd	nd	0%
Espec. 6	91%	90%	90%	nd	nd	90%
Cuart. de OR 2	>21	>1,0	2,1	nd	nd	>0
Valor de p	<0,0051	<0,98	0,56	nd	nd	<na
IC del 95%	>2,5	>0,062	0,18	nd	nd	>na
Cuart. de OR 2	na	na	25	nd	nd	na
Cuart. de OR 3	>0	>0	14	nd	nd	>1,0
Valor de p	<na	<na	0,018	nd	nd	<0,97
IC del 95%	>na	>na	1,6	nd	nd	>0,061
Cuart. de OR 3	na	na	120	nd	nd	na
Cuart. de OR 4	>3,4	>2,1	2,1	nd	nd	>1,0
Valor de p	<0,31	<0,56	0,56	nd	nd	<0,97
IC del 95%	>0,33	>0,18	0,18	nd	nd	>0,061
Cuart. de OR 4	na	na	25	nd	nd	na

ES 2 721 907 T3

Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	257	658	nd	nd
Promedio	500	1700	nd	nd
D.E.	872	3070	nd	nd
p (prueba de la t)		0,0023	nd	nd
Mín.	0,297	0,335	nd	nd
Máx.	7800	11800	nd	nd
n (muestra)	95	14	nd	nd
n (paciente)	73	14	nd	nd

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	283	1510	nd	nd
Promedio	534	1440	nd	nd
D.E.	897	318	nd	nd
p (prueba de la t)		0,085	nd	nd
Mín.	0,297	1090	nd	nd
Máx.	7800	1710	nd	nd
n (muestra)	107	3	nd	nd
n (paciente)	83	3	nd	nd

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	225	435	225	1660
Promedio	503	1590	503	1660
D.E.	930	3220	930	215
p (prueba de la t)		0,014		0,083
Mín.	0,297	0,335	0,297	1510
Máx.	7800	11800	7800	1820
n (muestra)	82	13	82	2
n (paciente)	62	13	62	2

	24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,70	0,93	0,62	nd	nd	0,96
EE	0,082	0,10	0,088	nd	nd	0,10
p	0,015	2,3E-5	0,17	nd	nd	5,5E-6
nCohorte 1	95	107	82	nd	nd	82
nCohorte 2	14	3	13	nd	nd	2
Corte 1	401	1040	246	nd	nd	1340
Sens. 1	71%	100%	77%	nd	nd	100%
Espec. 1	60%	91%	52%	nd	nd	94%
Corte 2	246	1040	125	nd	nd	1340
Sens. 2	86%	100%	85%	nd	nd	100%
Espec. 2	49%	91%	33%	nd	nd	94%
Corte 3	125	1040	23,5	nd	nd	1340
Sens. 3	93%	100%	92%	nd	nd	100%
Espec. 3	29%	91%	12%	nd	nd	94%
Corte 4	529	545	512	nd	nd	512
Sens. 4	57%	100%	46%	nd	nd	100%
Espec. 4	71%	70%	71%	nd	nd	71%
Corte 5	755	770	755	nd	nd	755
Sens. 5	50%	100%	38%	nd	nd	100%
Espec. 5	80%	80%	80%	nd	nd	80%
Corte 6	1020	1040	1020	nd	nd	1020
Sens. 6	36%	100%	23%	nd	nd	100%
Espec. 6	91%	91%	90%	nd	nd	90%

ES 2 721 907 T3

Cuart. de OR 2	2,1	>0	0,95	nd	nd	>0
Valor de p	0,56	<na	0,96	nd	nd	<na
IC del 95%	0,18	>na	0,12	nd	nd	>na
Cuart. de OR 2	24	na	7,4	nd	nd	na
Cuart. de OR 3	4,5	>0	2,1	nd	nd	>0
Valor de p	0,19	<na	0,42	nd	nd	<na
IC del 95%	0,47	>na	0,35	nd	nd	>na
Cuart. de OR 3	43	na	13	nd	nd	na
Cuart. de OR 4	8,7	>3,2	2,8	nd	nd	>2,2
Valor de p	0,051	<0,32	0,26	nd	nd	<0,53
IC del 95%	0,99	>0,32	0,48	nd	nd	>0,19
Cuart. de OR 4	76	na	16	nd	nd	na

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,0170	0,0103	0,0197	nd	nd
Promedio	0,0238	0,0170	0,0238	0,0407	nd	nd
D.E.	0,0708	0,0233	0,0708	0,0903	nd	nd
p (prueba de la t)		0,89		0,41	nd	nd
Mín.	0,000123	0,000519	0,000123	0,00132	nd	nd
Máx.	0,679	0,0335	0,679	0,365	nd	nd
n (muestra)	95	2	95	15	nd	nd
n (paciente)	74	2	74	15	nd	nd

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	0,0103	0,0197	nd	nd
Promedio	nd	nd	0,0263	0,0160	nd	nd
D.E.	nd	nd	0,0743	0,00637	nd	nd
p (prueba de la t)	nd	nd		0,81	nd	nd
Mín.	nd	nd	0,000123	0,00862	nd	nd
Máx.	nd	nd	0,679	0,0197	nd	nd
n (muestra)	nd	nd	108	3	nd	nd
n (paciente)	nd	nd	85	3	nd	nd

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	0,0103	0,0150	0,0103	0,0261
Promedio	nd	nd	0,0248	0,0422	0,0248	0,0261
D.E.	nd	nd	0,0761	0,0935	0,0761	0,0247
p (prueba de la t)	nd	nd		0,45		0,98
Mín.	nd	nd	0,000123	0,00132	0,000123	0,00862
Máx.	nd	nd	0,679	0,365	0,679	0,0436
n (muestra)	nd	nd	82	14	82	2
n (paciente)	nd	nd	64	14	64	2

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,51	nd	nd	0,62	0,57	0,62	nd	nd	0,65
EE	0,21	nd	nd	0,082	0,17	0,085	nd	nd	0,21
p	0,96	nd	nd	0,16	0,68	0,16	nd	nd	0,48

ES 2 721 907 T3

nCohorte 1	95	nd	nd	95	108	82	nd	nd	82
nCohorte 2	2	nd	nd	15	3	14	nd	nd	2
Corte 1	0,000172	nd	nd	0,00862	0,00573	0,00862	nd	nd	0,00454
Sens. 1	100%	nd	nd	80%	100%	79%	nd	nd	100%
Espec. 1	13%	nd	nd	40%	31%	44%	nd	nd	34%
Corte 2	0,000172	nd	nd	0,00862	0,00573	0,00454	nd	nd	0,00454
Sens. 2	100%	nd	nd	80%	100%	86%	nd	nd	100%
Espec. 2	13%	nd	nd	40%	31%	34%	nd	nd	34%
Corte 3	0,000172	nd	nd	0,00132	0,00573	0,00132	nd	nd	0,00454
Sens. 3	100%	nd	nd	93%	100%	93%	nd	nd	100%
Espec. 3	13%	nd	nd	27%	31%	32%	nd	nd	34%
Corte 4	0,0197	nd	nd	0,0197	0,0197	0,0197	nd	nd	0,0197
Sens. 4	50%	nd	nd	40%	0%	43%	nd	nd	50%
Espec. 4	73%	nd	nd	73%	70%	72%	nd	nd	72%
Corte 5	0,0292	nd	nd	0,0292	0,0292	0,0292	nd	nd	0,0292
Sens. 5	50%	nd	nd	13%	0%	14%	nd	nd	50%
Espec. 5	83%	nd	nd	83%	82%	83%	nd	nd	83%
Corte 6	0,0423	nd	nd	0,0423	0,0423	0,0423	nd	nd	0,0423
Sens. 6	0%	nd	nd	7%	0%	7%	nd	nd	50%
Espec. 6	92%	nd	nd	92%	91%	91%	nd	nd	91%
Cuart. de OR 2	0	nd	nd	4,3	>1,0	>8,0	nd	nd	>1,0
Valor de p	na	nd	nd	0,20	<1,0	<0,064	nd	nd	<0,97
IC del 95%	na	nd	nd	0,45	>0,059	>0,88	nd	nd	>0,061
Cuart. de OR 2	na	nd	nd	42	na	na	nd	nd	na
Cuart. de OR 3	0	nd	nd	5,9	>2,1	>3,4	nd	nd	>0
Valor de p	na	nd	nd	0,12	<0,56	<0,30	nd	nd	<na
IC del 95%	na	nd	nd	0,64	>0,18	>0,33	nd	nd	>na
Cuart. de OR 3	na	nd	nd	54	na	na	nd	nd	na
Cuart. de OR 4	0,96	nd	nd	5,7	>0	>6,3	nd	nd	>1,0
Valor de p	0,98	nd	nd	0,13	<na	<0,11	nd	nd	<0,97
IC del 95%	0,057	nd	nd	0,61	>na	>0,68	nd	nd	>0,061
Cuart. de OR 4	16	nd	nd	52	na	na	nd	nd	na

Complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	16,2	272	16,2	43,9	16,2	10,7
Promedio	65,3	222	65,3	168	65,3	39,0
D.E.	120	142	120	184	120	44,5
p (prueba de la t)		0,013		0,011		0,57
Mín.	0,946	14,8	0,946	2,36	0,946	1,04
Máx.	400	329	400	400	400	97,9
n (muestra)	93	4	93	12	93	7
n (paciente)	67	4	67	12	67	7

ES 2 721 907 T3

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	17,7	154	17,7	206	17,7	5,41
Promedio	73,1	154	73,1	206	73,1	136
D.E.	124	196	124	274	124	229
p (prueba de la t)		0,37		0,14		0,40
Mín.	0,946	14,8	0,946	12,3	0,946	1,23
Máx.	400	292	400	400	400	400
n (muestra)	117	2	117	2	117	3
n (paciente)	83	2	83	2	83	3

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	17,3	252	17,3	55,1	17,3	38,5
Promedio	80,5	198	80,5	172	80,5	46,8
D.E.	137	165	137	176	137	43,7
p (prueba de la t)		0,15		0,048		0,55
Mín.	1,27	12,7	1,27	2,36	1,27	1,04
Máx.	400	329	400	400	400	97,9
n (muestra)	80	3	80	11	80	6
n (paciente)	59	3	59	11	59	6

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,79	0,67	0,71	0,70	0,68	0,69	0,45	0,39	0,53
EE	0,14	0,21	0,17	0,088	0,21	0,093	0,12	0,18	0,12
p	0,032	0,43	0,22	0,024	0,38	0,043	0,64	0,54	0,80
nCohorte 1	93	117	80	93	117	80	93	117	80
nCohorte 2	4	2	3	12	2	11	7	3	6
Corte 1	245	14,5	12,7	18,0	12,2	20,3	5,27	1,04	10,4
Sens. 1	75%	100%	100%	75%	100%	73%	71%	100%	83%
Espec. 1	89%	44%	42%	55%	41%	59%	23%	2%	34%
Corte 2	14,5	14,5	12,7	16,2	12,2	18,0	1,04	1,04	10,4
Sens. 2	100%	100%	100%	83%	100%	82%	86%	100%	83%
Espec. 2	49%	44%	42%	51%	41%	52%	1%	2%	34%
Corte 3	14,5	14,5	12,7	12,2	12,2	16,2	0,946	1,04	0
Sens. 3	100%	100%	100%	92%	100%	91%	100%	100%	100%
Espec. 3	49%	44%	42%	45%	41%	48%	1%	2%	0%
Corte 4	31,8	42,5	31,9	31,8	42,5	31,9	31,8	42,5	31,9
Sens. 4	75%	50%	67%	58%	50%	64%	43%	33%	50%
Espec. 4	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%
Corte 5	57,4	76,0	76,0	57,4	76,0	76,0	57,4	76,0	76,0
Sens. 5	75%	50%	67%	42%	50%	45%	43%	33%	33%
Espec. 5	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%
Corte 6	347	347	400	347	347	400	347	347	400
Sens. 6	0%	0%	0%	33%	50%	0%	0%	33%	0%
Espec. 6	90%	91%	100%	90%	91%	100%	90%	91%	100%
Cuart. de OR 2	>1,0	>1,0	>1,0	2,1	>1,0	2,0	0	0	2,0
Valor de p	<0,98	<1,0	<1,0	0,56	<1,0	0,58	na	na	0,58
IC del 95%	>0,062	>0,060	>0,058	0,18	>0,060	0,17	na	na	0,17
Cuart. de OR 2	na	na	na	25	na	24	na	na	24
Cuart. de OR 3	>0	>0	>0	3,3	>0	3,1	0,31	0	0
Valor de p	<na	<na	<na	0,32	<na	0,34	0,32	na	na
IC del 95%	>na	>na	>na	0,32	>na	0,30	0,030	na	na

ES 2 721 907 T3

Cuart. de OR 3	na	na	na	34	na	33	3,2	na	na
Cuart. de OR 4	>3,3	>1,0	>2,1	7,1	>1,0	5,8	1,0	2,1	3,2
Valor de p	<0,32	<1,0	<0,56	0,079	<1,0	0,12	1,0	0,56	0,34
IC del 95%	>0,32	>0,060	>0,18	0,80	>0,060	0,62	0,18	0,18	0,30
Cuart. de OR 4	na	na	na	64	na	55	5,5	24	33

Complejo de colagenasa intersticial:inhibidor de metaloproteinas 2

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	0,233
Promedio	177	26,6
D.E.	1620	76,2
p (prueba de la t)		0,72
Mín.	0,228	0,228
Máx.	16000	297
n (muestra)	97	15
n (paciente)	74	15

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	6,97
Promedio	159	12,2
D.E.	1530	15,3
p (prueba de la t)		0,87
Mín.	0,228	0,233
Máx.	16000	29,5
n (muestra)	110	3
n (paciente)	85	3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	0,233	0,233	0,231
Promedio	202	28,0	202	0,231
D.E.	1770	78,9	1770	0,00389
p (prueba de la t)		0,71		0,87
Mín.	0,228	0,228	0,228	0,228
Máx.	16000	297	16000	0,233
n (muestra)	82	14	82	2
n (paciente)	62	14	62	2

	24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,55	0,78	0,51	nd	nd	0,34
EE	0,082	0,16	0,084	nd	nd	0,21
p	0,51	0,079	0,94	nd	nd	0,47
nCohorte 1	97	110	82	nd	nd	82
nCohorte 2	15	3	14	nd	nd	2
Corte 1	0	0,228	0	nd	nd	0
Sens. 1	100%	100%	100%	nd	nd	100%
Espec. 1	0%	37%	0%	nd	nd	0%
Corte 2	0	0,228	0	nd	nd	0
Sens. 2	100%	100%	100%	nd	nd	100%
Espec. 2	0%	37%	0%	nd	nd	0%
Corte 3	0	0,228	0	nd	nd	0
Sens. 3	100%	100%	100%	nd	nd	100%
Espec. 3	0%	37%	0%	nd	nd	0%
Corte 4	0,233	0,233	0,233	nd	nd	0,233

ES 2 721 907 T3

Sens. 4	40%	67%	36%	nd	nd	0%
Espec. 4	81%	79%	79%	nd	nd	79%
Corte 5	0,233	1,35	1,26	nd	nd	1,26
Sens. 5	40%	67%	36%	nd	nd	0%
Espec. 5	81%	80%	80%	nd	nd	80%
Corte 6	18,2	18,5	10,7	nd	nd	10,7
Sens. 6	20%	33%	21%	nd	nd	0%
Espec. 6	91%	91%	90%	nd	nd	90%
Cuart. de OR 2	0,17	>0	1,0	nd	nd	>0
Valor de p	0,12	<na	1,0	nd	nd	<na
IC del 95%	0,019	>na	0,22	nd	nd	>na
Cuart. de OR 2	1,6	na	4,6	nd	nd	na
Cuart. de OR 3	0,55	>1,0	0,22	nd	nd	>1,0
Valor de p	0,45	<0,98	0,19	nd	nd	<0,97
IC del 95%	0,12	>0,062	0,022	nd	nd	>0,061
Cuart. de OR 3	2,6	na	2,1	nd	nd	na
Cuart. de OR 4	1,3	>2,1	1,3	nd	nd	>1,0
Valor de p	0,74	<0,56	0,71	nd	nd	<0,97
IC del 95%	0,33	>0,18	0,31	nd	nd	>0,061
Cuart. de OR 4	4,7	na	5,6	nd	nd	na

Complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	28,1	269	nd	nd
Promedio	585	1600	nd	nd
D.E.	1940	4100	nd	nd
p (prueba de la t)		0,12	nd	nd
Mín.	1,15	1,15	nd	nd
Máx.	16000	16000	nd	nd
n (muestra)	91	15	nd	nd
n (paciente)	72	15	nd	nd

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	30,3	527	nd	nd
Promedio	817	447	nd	nd
D.E.	2580	245	nd	nd
p (prueba de la t)		0,81	nd	nd
Mín.	1,15	171	nd	nd
Máx.	16000	642	nd	nd
n (muestra)	105	3	nd	nd
n (paciente)	84	3	nd	nd

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	16,2	231	16,2	5640
Promedio	624	1660	624	5640
D.E.	2060	4240	2060	7740
p (prueba de la t)		0,15		0,0023
Mín.	1,15	1,15	1,15	171
Máx.	16000	16000	16000	11100
n (muestra)	80	14	80	2
n (paciente)	63	14	63	2

ES 2 721 907 T3

	24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,60	0,75	0,57	nd	nd	0,83
EE	0,083	0,17	0,086	nd	nd	0,18
p	0,22	0,14	0,40	nd	nd	0,066
nCohorte 1	91	105	80	nd	nd	80
nCohorte 2	15	3	14	nd	nd	2
Corte 1	1,15	164	1,15	nd	nd	164
Sens. 1	80%	100%	79%	nd	nd	100%
Espec. 1	18%	65%	15%	nd	nd	68%
Corte 2	1,15	164	0	nd	nd	164
Sens. 2	80%	100%	100%	nd	nd	100%
Espec. 2	18%	65%	0%	nd	nd	68%
Corte 3	0	164	0	nd	nd	164
Sens. 3	100%	100%	100%	nd	nd	100%
Espec. 3	0%	65%	0%	nd	nd	68%
Corte 4	189	295	227	nd	nd	227
Sens. 4	60%	67%	50%	nd	nd	50%
Espec. 4	70%	70%	70%	nd	nd	70%
Corte 5	579	595	579	nd	nd	579
Sens. 5	33%	33%	29%	nd	nd	50%
Espec. 5	80%	80%	80%	nd	nd	80%
Corte 6	1380	1700	1380	nd	nd	1380
Sens. 6	20%	0%	21%	nd	nd	50%
Espec. 6	90%	90%	90%	nd	nd	90%
Cuart. de OR 2	0,21	>0	0,61	nd	nd	>0
Valor de p	0,18	<na	0,60	nd	nd	<na
IC del 95%	0,022	>na	0,092	nd	nd	>na
Cuart. de OR 2	2,0	na	4,0	nd	nd	na
Cuart. de OR 3	1,0	>1,0	1,4	nd	nd	>1,1
Valor de p	1,0	<0,98	0,68	nd	nd	<0,97
IC del 95%	0,22	>0,062	0,28	nd	nd	>0,061
Cuart. de OR 3	4,5	na	7,1	nd	nd	na
Cuart. de OR 4	1,6	>2,2	1,8	nd	nd	>1,0
Valor de p	0,53	<0,54	0,48	nd	nd	<1,0
IC del 95%	0,39	>0,18	0,37	nd	nd	>0,058
Cuart. de OR 4	6,4	na	8,4	nd	nd	na

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2660	3570	2660	2810	2660	2310
Promedio	3280	3960	3280	4330	3280	2870
D.E.	2980	2720	2980	6820	2980	2250
p (prueba de la t)		0,087		0,014		0,39
Mín.	6,83	85,5	6,83	375	6,83	138
Máx.	48400	15000	48400	55700	48400	9700
n (muestra)	923	60	923	68	923	38
n (paciente)	359	60	359	68	359	38

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2820	2420	2820	2620	2820	2470
Promedio	3470	2380	3470	3790	3470	3290
D.E.	3270	1460	3270	2950	3270	2340
p (prueba de		0,20		0,68		0,83

ES 2 721 907 T3

la t)						
Mín.	6,83	301	6,83	921	6,83	932
Máx.	55700	4670	55700	10800	55700	8410
n (muestra)	1219	15	1219	18	1219	16
n (paciente)	439	15	439	18	439	16

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2740	4130	2740	3060	2740	2460
Promedio	3340	4790	3340	4830	3340	2990
D.E.	2980	4070	2980	7620	2980	2240
p (prueba de la t)		6,9E-4		0,0014		0,50
Mín.	0,234	85,5	0,234	375	0,234	138
Máx.	48400	26600	48400	55700	48400	9700
n (muestra)	819	55	819	61	819	34
n (paciente)	285	55	285	61	285	34

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,59	0,39	0,64	0,54	0,52	0,55	0,44	0,48	0,46
EE	0,040	0,078	0,041	0,037	0,070	0,039	0,049	0,073	0,052
p	0,029	0,15	8,7E-4	0,30	0,73	0,24	0,24	0,83	0,41
nCohorte 1	923	1219	819	923	1219	819	923	1219	819
nCohorte 2	60	15	55	68	18	61	38	16	34
Corte 1	2430	1120	2720	2030	2080	2030	1250	1050	1650
Sens. 1	70%	73%	71%	71%	72%	70%	71%	75%	71%
Espec. 1	46%	14%	50%	36%	35%	34%	17%	12%	26%
Corte 2	1680	848	2290	1210	1700	1220	957	965	1180
Sens. 2	80%	80%	80%	81%	83%	80%	82%	81%	82%
Espec. 2	28%	8%	41%	16%	26%	15%	11%	10%	15%
Corte 3	873	615	1220	1040	1080	1040	402	950	402
Sens. 3	90%	93%	91%	91%	94%	90%	92%	94%	91%
Espec. 3	8%	4%	15%	13%	12%	11%	2%	10%	2%
Corte 4	3890	4060	3930	3890	4060	3930	3890	4060	3930
Sens. 4	45%	7%	53%	38%	39%	41%	26%	38%	26%
Espec. 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Corte 5	4730	4960	4750	4730	4960	4750	4730	4960	4750
Sens. 5	35%	0%	44%	28%	28%	31%	21%	25%	21%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	6230	6520	6280	6230	6520	6280	6230	6520	6280
Sens. 6	20%	0%	24%	16%	17%	18%	8%	6%	9%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	0,65	6,1	1,7	1,1	2,0	1,2	0,49	0,40	0,66
Valor de p	0,36	0,094	0,25	0,72	0,32	0,56	0,20	0,27	0,44
IC del 95%	0,26	0,73	0,67	0,56	0,50	0,59	0,17	0,076	0,23
Cuart. de OR 2	1,6	51	4,5	2,3	8,1	2,7	1,5	2,1	1,9
Cuart. de OR 3	1,5	2,0	1,8	0,93	1,3	0,84	1,1	0,80	1,1
Valor de p	0,27	0,57	0,25	0,84	0,70	0,67	0,82	0,74	0,81
IC del 95%	0,72	0,18	0,68	0,44	0,30	0,37	0,46	0,21	0,45
Cuart. de OR 3	3,3	22	4,5	2,0	6,0	1,9	2,7	3,0	2,8
Cuart. de	1,9	6,1	3,7	1,5	1,7	1,7	1,2	1,0	1,0

ES 2 721 907 T3

OR 4 Valor de p IC del 95% Cuart. de OR 4	0,082	0,094	0,0029	0,24	0,48	0,16	0,66	1,00	0,99
	0,92	0,73	1,6	0,76	0,40	0,82	0,52	0,29	0,39
	3,9	51	8,8	3,0	7,1	3,4	2,9	3,5	2,6

Proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000352	0,000533	0,000533	0,000533	0,00237
Promedio	0,0158	0,0168	0,0158	0,0123	0,0158	0,00355
D.E.	0,0587	0,0263	0,0587	0,0363	0,0587	0,00366
p (prueba de la t)		0,96		0,78		0,64
Mín.	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000171
Máx.	0,671	0,0804	0,671	0,171	0,671	0,00853
n (muestra)	197	10	197	23	197	5
n (paciente)	118	10	118	23	118	5

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	0,000533	0,000168	nd	nd
Promedio	nd	nd	0,0165	0,000259	nd	nd
D.E.	nd	nd	0,0575	0,000183	nd	nd
p (prueba de la t)	nd	nd		0,57	nd	nd
Mín.	nd	nd	0,000126	0,000165	nd	nd
Máx.	nd	nd	0,671	0,000533	nd	nd
n (muestra)	nd	nd	239	4	nd	nd
n (paciente)	nd	nd	138	4	nd	nd

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000352	0,000533	0,000533	0,000533	0,00145
Promedio	0,0131	0,0168	0,0131	0,0128	0,0131	0,00305
D.E.	0,0363	0,0263	0,0363	0,0370	0,0363	0,00350
p (prueba de la t)		0,75		0,97		0,50
Mín.	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126	0,000171
Máx.	0,371	0,0804	0,371	0,171	0,371	0,00853
n (muestra)	181	10	181	22	181	6
n (paciente)	105	10	105	22	105	6

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,54	nd	0,53	0,46	0,34	0,46	0,62	nd	0,60
EE	0,095	nd	0,096	0,065	0,15	0,066	0,14	nd	0,12
p	0,71	nd	0,74	0,49	0,28	0,56	0,36	nd	0,42
nCohorte 1	197	nd	181	197	239	181	197	nd	181
nCohorte 2	10	nd	10	23	4	22	5	nd	6
Corte 1	0,000165	nd	0,000165	0,000126	0,000126	0,000126	0,000171	nd	0,000171
Sens. 1	80%	nd	80%	91%	100%	91%	80%	nd	83%
Espec. 1	35%	nd	33%	10%	10%	10%	42%	nd	41%
Corte 2	0,000165	nd	0,000165	0,000126	0,000126	0,000126	0,000171	nd	0,000171
Sens. 2	80%	nd	80%	91%	100%	91%	80%	nd	83%
Espec. 2	35%	nd	33%	10%	10%	10%	42%	nd	41%
Corte 3	0	nd	0	0,000126	0,000126	0,000126	0,000165	nd	0,000165

ES 2 721 907 T3

Sens. 3	100%	nd	100%	91%	100%	91%	100%	nd	100%
Espec. 3	0%	nd	0%	10%	10%	10%	35%	nd	33%
Corte 4	0,00167	nd	0,00309	0,00167	0,00309	0,00309	0,00167	nd	0,00309
Sens. 4	40%	nd	40%	22%	0%	23%	60%	nd	33%
Espec. 4	70%	nd	70%	70%	70%	70%	70%	nd	70%
Corte 5	0,0184	nd	0,0188	0,0184	0,0188	0,0188	0,0184	nd	0,0188
Sens. 5	40%	nd	40%	17%	0%	18%	0%	nd	0%
Espec. 5	80%	nd	80%	80%	80%	80%	80%	nd	80%
Corte 6	0,0387	nd	0,0366	0,0387	0,0393	0,0366	0,0387	nd	0,0366
Sens. 6	10%	nd	10%	9%	0%	9%	0%	nd	0%
Espec. 6	90%	nd	90%	90%	90%	90%	90%	nd	90%
Cuart. de OR 2	2,0	nd	1,5	0	>1,0	0,38	>1,0	nd	>3,1
Valor de p	0,42	nd	0,67	na	<0,99	0,26	<1,0	nd	<0,33
IC del 95%	0,36	nd	0,24	na	>0,062	0,069	>0,061	nd	>0,31
Cuart. de OR 2	12	nd	9,4	na	na	2,0	na	nd	na
Cuart. de OR 3	0	nd	0,48	3,1	>3,2	1,2	>3,2	nd	>3,1
Valor de p	na	nd	0,55	0,046	<0,33	0,75	<0,32	nd	<0,33
IC del 95%	na	nd	0,042	1,0	>0,32	0,35	>0,32	nd	>0,31
Cuart. de OR 3	na	nd	5,5	9,4	na	4,3	na	nd	na
Cuart. de OR 4	2,0	nd	2,0	1,0	>0	2,0	>1,0	nd	>0
Valor de p	0,42	nd	0,42	1,0	<na	0,24	<1,0	nd	<na
IC del 95%	0,36	nd	0,36	0,27	>na	0,63	>0,061	nd	>na
Cuart. de OR 4	12	nd	12	3,7	na	6,5	na	nd	na

Tabla 3: comparación de niveles de marcador en muestras de orina recogidas dentro del plazo de 12 horas desde alcanzar el estadio R de la cohorte 1 (pacientes que alcanzaron, pero no presentaron progresión más allá de, estadio de RIFLE R) y de la cohorte 2 (pacientes que alcanzaron el estadio de RIFLE I o F).

5

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0287	0,0287	0,0257	0,0285	0,0335	0,0286
Promedio	1,65	2,49	0,779	0,732	2,34	2,49
D.E.	7,15	8,75	2,82	1,39	8,97	9,35
p (prueba de la t)		0,53		0,96		0,93
Mín.	0,0110	0,0110	0,0139	0,0139	0,0110	0,0110
Máx.	63,9	50,6	13,9	3,82	63,9	50,6
n (muestra)	121	43	47	11	99	30
n (paciente)	121	43	47	11	99	30

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,53	0,59	0,49
EE	0,052	0,099	0,061
p	0,61	0,36	0,88
nCohorte 1	121	47	99
nCohorte 2	43	11	30
Corte 1	0,0239	0,0237	0,0239
Sens. 1	77%	73%	73%
Espec. 1	35%	47%	32%

Corte 2	0,0227	0,0227	0,0227
Sens. 2	84%	82%	83%
Espec. 2	30%	38%	28%
Corte 3	0,0159	0,0139	0,0159
Sens. 3	91%	91%	90%
Espec. 3	15%	6%	15%
Corte 4	0,0439	0,0363	0,0439
Sens. 4	26%	36%	20%
Espec. 4	73%	74%	73%
Corte 5	0,0526	0,0439	0,0526
Sens. 5	21%	36%	17%
Espec. 5	85%	81%	84%
Corte 6	1,70	2,23	1,70
Sens. 6	16%	18%	17%
Espec. 6	90%	91%	91%
Cuart. de OR 2	2,8	0,92	1,3
Valor de p	0,050	0,94	0,71
IC del 95%	1,00	0,11	0,37
Cuart. de OR 2	7,9	7,6	4,3
Cuart. de OR 3	1,6	1,6	3,1
Valor de p	0,42	0,62	0,051
IC del 95%	0,53	0,23	0,99
Cuart. de OR 3	4,6	12	9,5
Cuart. de OR 4	1,8	2,2	0,64
Valor de p	0,29	0,42	0,53
IC del 95%	0,61	0,33	0,16
Cuart. de OR 4	5,2	14	2,5

Tabla 4: comparación de los niveles máximos de marcador en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0) y los valores máximos en muestras de orina recogidas de sujetos entre la inclusión y 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el estadio F en la cohorte 2.

5

Complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487
Promedio	400	101	400	101	400	0,487
D.E.	2140	197	2140	197	2140	0
p (prueba de la t)		0,70		0,70		0,75
Mín.	0,237	0,487	0,237	0,487	0,237	0,487
Máx.	13900	530	13900	530	13900	0,487
n (muestra)	42	8	42	8	42	3
n (paciente)	42	8	42	8	42	3

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	5,71	0,487	5,71	nd	nd
Promedio	238	136	238	136	nd	nd
D.E.	1630	263	1630	263	nd	nd
p (prueba de la t)		0,90		0,90	nd	nd
Mín.	0,237	0,487	0,237	0,487	nd	nd
Máx.	13900	530	13900	530	nd	nd
n (muestra)	73	4	73	4	nd	nd
n (paciente)	73	4	73	4	nd	nd

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487
Promedio	435	53,8	435	53,8	435	0,487
D.E.	2350	119	2350	119	2350	0

ES 2 721 907 T3

p (prueba de la t)		0,72		0,72		0,75
Mín.	0,237	0,487	0,237	0,487	0,237	0,487
Máx.	13900	267	13900	267	13900	0,487
n (muestra)	35	5	35	5	35	3
n (paciente)	35	5	35	5	35	3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,68	0,76	0,69	0,68	0,76	0,69	0,56	nd	0,63
EE	0,11	0,14	0,14	0,11	0,14	0,14	0,18	nd	0,18
p	0,11	0,076	0,17	0,11	0,076	0,17	0,74	nd	0,48
nCohorte 1	42	73	35	42	73	35	42	nd	35
nCohorte 2	8	4	5	8	4	5	3	nd	3
Corte 1	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	nd	0,237
Sens. 1	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 1	31%	42%	46%	31%	42%	46%	31%	nd	46%
Corte 2	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	nd	0,237
Sens. 2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 2	31%	42%	46%	31%	42%	46%	31%	nd	46%
Corte 3	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	0,237	nd	0,237
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	31%	42%	46%	31%	42%	46%	31%	nd	46%
Corte 4	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	nd	0,487
Sens. 4	38%	50%	20%	38%	50%	20%	0%	nd	0%
Espec. 4	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	nd	80%
Corte 5	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	0,487	nd	0,487
Sens. 5	38%	50%	20%	38%	50%	20%	0%	nd	0%
Espec. 5	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	nd	80%
Corte 6	261	154	201	261	154	201	261	nd	201
Sens. 6	25%	25%	20%	25%	25%	20%	0%	nd	0%
Espec. 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
Cuart. de OR 2	>7,5	>2,2	>6,7	>7,5	>2,2	>6,7	>4,1	nd	>3,9
Valor de p	<0,090	<0,53	<0,12	<0,090	<0,53	<0,12	<0,25	nd	<0,28
IC del 95%	>0,73	>0,19	>0,60	>0,73	>0,19	>0,60	>0,36	nd	>0,33
Cuart. de OR 2	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 3	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	nd	>0
Valor de p	<na	<na	<na	<na	<na	<na	<na	nd	<na
IC del 95%	>na	>na	>na	>na	>na	>na	>na	nd	>na
Cuart. de OR 3	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 4	>3,6	>2,1	>1,1	>3,6	>2,1	>1,1	>0	nd	>0
Valor de p	<0,30	<0,56	<0,94	<0,30	<0,56	<0,94	<na	nd	<na
IC del 95%	>0,32	>0,18	>0,060	>0,32	>0,18	>0,060	>na	nd	>na
Cuart. de OR 4	na	na	na	na	na	na	na	nd	na

Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2

ES 2 721 907 T3

Mediana	338	1320	338	1320	338	1320
Promedio	633	2600	633	2600	633	4450
D.E.	1230	4080	1230	4080	1230	6370
p (prueba de la t)		0,013		0,013		0,0012
Mín.	0,297	250	0,297	250	0,297	250
Máx.	7800	11800	7800	11800	7800	11800
n (muestra)	41	7	41	7	41	3
n (paciente)	41	7	41	7	41	3

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	408	1300	408	1300	nd	nd
Promedio	620	1140	620	1140	nd	nd
D.E.	1040	648	1040	648	nd	nd
p (prueba de la t)		0,33		0,33	nd	nd
Mín.	0,297	250	0,297	250	nd	nd
Máx.	7800	1710	7800	1710	nd	nd
n (muestra)	71	4	71	4	nd	nd
n (paciente)	71	4	71	4	nd	nd

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	277	934	277	934	277	1320
Promedio	664	3480	664	3480	664	4450
D.E.	1330	5560	1330	5560	1330	6370
p (prueba de la t)		0,013		0,013		0,0031
Mín.	0,297	250	0,297	250	0,297	250
Máx.	7800	11800	7800	11800	7800	11800
n (muestra)	35	4	35	4	35	3
n (paciente)	35	4	35	4	35	3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,83	0,80	0,75	0,83	0,80	0,75	0,79	nd	0,79
EE	0,099	0,14	0,15	0,099	0,14	0,15	0,16	nd	0,16
p	8,2E-4	0,027	0,084	8,2E-4	0,027	0,084	0,066	nd	0,077
nCohorte 1	41	71	35	41	71	35	41	nd	35
nCohorte 2	7	4	4	7	4	4	3	nd	3
Corte 1	1020	1040	512	1020	1040	512	245	nd	225
Sens. 1	71%	75%	75%	71%	75%	75%	100%	nd	100%
Espec. 1	88%	90%	66%	88%	90%	66%	46%	nd	49%
Corte 2	512	245	225	512	245	225	245	nd	225
Sens. 2	86%	100%	100%	86%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 2	66%	41%	49%	66%	41%	49%	46%	nd	49%
Corte 3	245	245	225	245	245	225	245	nd	225
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	46%	41%	49%	46%	41%	49%	46%	nd	49%
Corte 4	596	627	596	596	627	596	596	nd	596
Sens. 4	71%	75%	50%	71%	75%	50%	67%	nd	67%
Espec. 4	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	nd	71%
Corte 5	811	812	755	811	812	755	811	nd	755
Sens. 5	71%	75%	50%	71%	75%	50%	67%	nd	67%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	nd	80%
Corte 6	1150	1040	1340	1150	1040	1340	1150	nd	1340
Sens. 6	57%	75%	25%	57%	75%	25%	67%	nd	33%
Espec. 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
Cuart. de	>1,1	>1,0	>1,0	>1,1	>1,0	>1,0	>1,1	nd	>1,0

ES 2 721 907 T3

OR 2									
Valor de p	<0,95	<1,0	<1,0	<0,95	<1,0	<1,0	<0,95	nd	<1,0
IC del 95%	>0,061	>0,058	>0,054	>0,061	>0,058	>0,054	>0,060	nd	>0,054
Cuart. de OR 2	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 3	>1,1	>0	>1,0	>1,1	>0	>1,0	>0	nd	>0
Valor de p	<0,95	<na	<1,0	<0,95	<na	<1,0	<na	nd	<na
IC del 95%	>0,061	>na	>0,054	>0,061	>na	>0,054	>na	nd	>na
Cuart. de OR 3	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 4	>8,6	>3,4	>2,2	>8,6	>3,4	>2,2	>2,4	nd	>2,2
Valor de p	<0,072	<0,31	<0,54	<0,072	<0,31	<0,54	<0,49	nd	<0,54
IC del 95%	>0,83	>0,32	>0,17	>0,83	>0,32	>0,17	>0,19	nd	>0,17
Cuart. de OR 4	na	na	na	na	na	na	na	nd	na

Complejo de colagenasa intersticial:inhibidor de metaloproteinas 2

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	6,57	0,233	6,57	0,233	0,228
Promedio	396	48,1	396	48,1	396	2,21
D.E.	2470	102	2470	102	2470	3,43
p (prueba de la t)		0,69		0,69		0,79
Mín.	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228
Máx.	16000	297	16000	297	16000	6,17
n (muestra)	42	8	42	8	42	3
n (paciente)	42	8	42	8	42	3

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	6,57	0,233	6,57	nd	nd
Promedio	233	10,7	233	10,7	nd	nd
D.E.	1870	12,9	1870	12,9	nd	nd
p (prueba de la t)		0,81		0,81	nd	nd
Mín.	0,228	0,233	0,228	0,233	nd	nd
Máx.	16000	29,5	16000	29,5	nd	nd
n (muestra)	73	4	73	4	nd	nd
n (paciente)	73	4	73	4	nd	nd

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	6,17	0,233	6,17	0,233	0,228
Promedio	462	69,6	462	69,6	462	2,21
D.E.	2700	129	2700	129	2700	3,43
p (prueba de la t)		0,75		0,75		0,77
Mín.	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228	0,228
Máx.	16000	297	16000	297	16000	6,17
n (muestra)	35	5	35	5	35	3
n (paciente)	35	5	35	5	35	3

ES 2 721 907 T3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,68	0,77	0,59	0,68	0,77	0,59	0,41	nd	0,35
EE	0,11	0,14	0,14	0,11	0,14	0,14	0,18	nd	0,18
p	0,12	0,055	0,51	0,12	0,055	0,51	0,63	nd	0,41
nCohorte 1	42	73	35	42	73	35	42	nd	35
nCohorte 2	8	4	5	8	4	5	3	nd	3
Corte 1	0,228	5,57	0	0,228	5,57	0	0	nd	0
Sens. 1	75%	75%	100%	75%	75%	100%	100%	nd	100%
Espec. 1	45%	79%	0%	45%	79%	0%	0%	nd	0%
Corte 2	0	0,228	0	0	0,228	0	0	nd	0
Sens. 2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 2	0%	36%	0%	0%	36%	0%	0%	nd	0%
Corte 3	0	0,228	0	0	0,228	0	0	nd	0
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	0%	36%	0%	0%	36%	0%	0%	nd	0%
Corte 4	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	0,233	nd	0,233
Sens. 4	62%	75%	60%	62%	75%	60%	33%	nd	33%
Espec. 4	76%	75%	71%	76%	75%	71%	76%	nd	71%
Corte 5	6,97	6,17	7,29	6,97	6,17	7,29	6,97	nd	7,29
Sens. 5	38%	50%	40%	38%	50%	40%	0%	nd	0%
Espec. 5	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	nd	80%
Corte 6	30,3	30,3	18,5	30,3	30,3	18,5	30,3	nd	18,5
Sens. 6	25%	0%	40%	25%	0%	40%	0%	nd	0%
Espec. 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
Cuart. de OR 2	0	>0	0	0	>0	0	0	nd	0
Valor de p	na	<na	na	na	<na	na	na	nd	na
IC del 95%	na	>na	na	na	>na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 2	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 3	1,0	>1,1	0,44	1,0	>1,1	0,44	0	nd	0
Valor de p	1,0	<0,97	0,54	1,0	<0,97	0,54	na	nd	na
IC del 95%	0,12	>0,061	0,034	0,12	>0,061	0,034	na	nd	na
Cuart. de OR 3	8,6	na	5,9	8,6	na	5,9	na	nd	na
Cuart. de OR 4	2,2	>3,4	1,0	2,2	>3,4	1,0	2,4	nd	2,6
Valor de p	0,42	<0,31	1,0	0,42	<0,31	1,0	0,49	nd	0,48
IC del 95%	0,33	>0,32	0,11	0,33	>0,32	0,11	0,19	nd	0,19
Cuart. de OR 4	15	na	8,9	15	na	8,9	32	nd	34

Complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinas 2

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	117	411	117	411	117	269
Promedio	756	2460	756	2460	756	685
D.E.	2540	5500	2540	5500	2540	961
p (prueba de la t)		0,17		0,17		0,96
Mín.	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
Máx.	16000	16000	16000	16000	16000	1780
n (muestra)	40	8	40	8	40	3

ES 2 721 907 T3

n (paciente)	40	8	40	8	40	3
--------------	----	---	----	---	----	---

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	110	398	110	398	nd	nd
Promedio	889	402	889	402	nd	nd
D.E.	2800	219	2800	219	nd	nd
p (prueba de la t)		0,73		0,73	nd	nd
Mín.	1,15	171	1,15	171	nd	nd
Máx.	16000	642	16000	642	nd	nd
n (muestra)	72	4	72	4	nd	nd
n (paciente)	72	4	72	4	nd	nd

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	57,4	295	57,4	295	57,4	269
Promedio	772	3670	772	3670	772	685
D.E.	2710	6930	2710	6930	2710	961
p (prueba de la t)		0,083		0,083		0,96
Mín.	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
Máx.	16000	16000	16000	16000	16000	1780
n (muestra)	35	5	35	5	35	3
n (paciente)	35	5	35	5	35	3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,68	0,69	0,68	0,68	0,69	0,68	0,56	nd	0,57
EE	0,11	0,15	0,14	0,11	0,15	0,14	0,18	nd	0,18
p	0,099	0,21	0,21	0,099	0,21	0,21	0,73	nd	0,69
nCohorte 1	40	72	35	40	72	35	40	nd	35
nCohorte 2	8	4	5	8	4	5	3	nd	3
Corte 1	234	234	234	234	234	234	0	nd	0
Sens. 1	75%	75%	80%	75%	75%	80%	100%	nd	100%
Espec. 1	68%	64%	69%	68%	64%	69%	0%	nd	0%
Corte 2	164	164	234	164	164	234	0	nd	0
Sens. 2	88%	100%	80%	88%	100%	80%	100%	nd	100%
Espec. 2	57%	57%	69%	57%	57%	69%	0%	nd	0%
Corte 3	0	164	0	0	164	0	0	nd	0
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	0%	57%	0%	0%	57%	0%	0%	nd	0%
Corte 4	398	419	398	398	419	398	398	nd	398
Sens. 4	50%	50%	40%	50%	50%	40%	33%	nd	33%
Espec. 4	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%	nd	71%
Corte 5	615	656	579	615	656	579	615	nd	579
Sens. 5	38%	0%	40%	38%	0%	40%	33%	nd	33%
Espec. 5	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	nd	80%
Corte 6	1230	1380	1230	1230	1380	1230	1230	nd	1230
Sens. 6	25%	0%	40%	25%	0%	40%	33%	nd	33%
Espec. 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
Cuart. de OR 2	0	>0	0	0	>0	0	0	nd	0
Valor de p	na	<na	na	na	<na	na	na	nd	na
IC del 95%	na	>na	na	na	>na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 2	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
Cuart. de	5,5	>3,6	2,2	5,5	>3,6	2,2	0,90	nd	1,0

ES 2 721 907 T3

OR 3									
Valor de p	0,16	<0,29	0,54	0,16	<0,29	0,54	0,94	nd	1,0
IC del 95%	0,51	>0,34	0,17	0,51	>0,34	0,17	0,049	nd	0,053
Cuart. de OR 3	59	na	30	59	na	30	17	nd	19
Cuart. de OR 4	3,7	>1,1	2,2	3,7	>1,1	2,2	0,90	nd	0,89
Valor de p	0,29	<0,97	0,54	0,29	<0,97	0,54	0,94	nd	0,94
IC del 95%	0,32	>0,061	0,17	0,32	>0,061	0,17	0,049	nd	0,047
Cuart. de OR 4	42	na	30	42	na	30	17	nd	17

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2820	4940	2820	4490	2820	3900
Promedio	3370	6950	3370	6450	3370	4660
D.E.	2580	9680	2580	9690	2580	2330
p (prueba de la t)		1,0E-5		1,4E-4		0,053
Mín.	6,83	171	6,83	171	6,83	1650
Máx.	22000	55700	22000	55700	22000	9700
n (muestra)	223	30	223	30	223	16
n (paciente)	223	30	223	30	223	16

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3740	4080	3740	4080	3740	5050
Promedio	4470	4560	4470	4510	4470	5290
D.E.	4470	2180	4470	2210	4470	1870
p (prueba de la t)		0,95		0,97		0,63
Mín.	6,83	171	6,83	171	6,83	3280
Máx.	55700	7860	55700	7860	55700	7860
n (muestra)	374	13	374	13	374	7
n (paciente)	374	13	374	13	374	7

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	3220	5250	3220	5050	3220	4490
Promedio	3650	8910	3650	8250	3650	4750
D.E.	2320	11500	2320	11500	2320	2360
p (prueba de la t)		2,8E-7		6,5E-6		0,090
Mín.	485	1700	485	1120	485	1650
Máx.	11700	55700	11700	55700	11700	9700
n (muestra)	172	23	172	23	172	14
n (paciente)	172	23	172	23	172	14

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,73	0,58	0,75	0,68	0,57	0,69	0,69	0,67	0,65
EE	0,054	0,084	0,061	0,056	0,084	0,064	0,076	0,11	0,082
p	1,9E-5	0,34	3,2E-5	0,0016	0,38	0,0035	0,013	0,13	0,074
nCohorte 1	223	374	172	223	374	172	223	374	172
nCohorte	30	13	23	30	13	23	16	7	14

ES 2 721 907 T3

2									
Corte 1	3720	3410	3960	3110	3250	3110	3250	3970	3280
Sens. 1	70%	77%	74%	70%	77%	74%	75%	71%	71%
Espec. 1	65%	46%	65%	57%	44%	49%	59%	56%	52%
Corte 2	3250	3250	3280	2440	2870	2460	3110	3720	2690
Sens. 2	80%	85%	83%	80%	85%	83%	81%	86%	86%
Espec. 2	59%	44%	52%	43%	37%	39%	57%	50%	43%
Corte 3	2210	2200	2690	1740	2200	1740	1700	3250	1700
Sens. 3	90%	92%	91%	90%	92%	91%	94%	100%	93%
Espec. 3	41%	27%	43%	27%	27%	22%	26%	44%	21%
Corte 4	3940	5270	4360	3940	5270	4360	3940	5270	4360
Sens. 4	63%	31%	65%	57%	31%	61%	50%	29%	50%
Espec. 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Corte 5	4960	6450	5580	4960	6450	5580	4960	6450	5580
Sens. 5	50%	23%	48%	47%	23%	43%	38%	29%	36%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	6160	7760	6670	6160	7760	6670	6160	7760	6670
Sens. 6	33%	15%	35%	30%	15%	35%	25%	29%	21%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	1,5	4,1	4,2	2,1	4,1	1,3	2,0	>2,0	0,98
Valor de p	0,65	0,21	0,21	0,31	0,21	0,72	0,58	<0,56	0,98
IC del 95%	0,25	0,45	0,45	0,50	0,45	0,28	0,18	>0,18	0,13
Cuart. de OR 2	9,5	37	39	8,8	37	6,3	23	na	7,3
Cuart. de OR 3	5,1	5,2	7,8	2,1	5,2	2,1	6,4	>3,1	2,7
Valor de p	0,043	0,14	0,059	0,31	0,14	0,32	0,089	<0,33	0,25
IC del 95%	1,1	0,59	0,93	0,50	0,59	0,49	0,75	>0,32	0,49
Cuart. de OR 3	25	45	66	8,8	45	8,9	55	na	15
Cuart. de OR 4	10	3,0	14	6,1	3,0	3,8	7,7	>2,0	2,6
Valor de p	0,0027	0,34	0,014	0,0061	0,34	0,052	0,061	<0,57	0,27
IC del 95%	2,2	0,31	1,7	1,7	0,31	0,99	0,91	>0,18	0,48
Cuart. de OR 4	46	30	110	22	30	15	64	na	14

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0363	0,348	0,0363	0,338	0,0363	0,336
Promedio	4,58	11,4	4,58	10,8	4,58	1,86
D.E.	13,0	31,2	13,0	31,3	13,0	2,64
p (prueba de la t)		0,032		0,048		0,40
Mín.	0,0110	0,0159	0,0110	0,0159	0,0110	0,0159
Máx.	92,3	134	92,3	134	92,3	8,63
n (muestra)	222	30	222	30	222	16
n (paciente)	222	30	222	30	222	16

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0410	0,0597	0,0410	0,0410	0,0410	0,636
Promedio	5,75	2,45	5,75	2,45	5,75	2,67
D.E.	16,4	3,54	16,4	3,54	16,4	3,52

ES 2 721 907 T3

p (prueba de la t)		0,47		0,47		0,62
Mín.	0,0110	0,0159	0,0110	0,0159	0,0110	0,0159
Máx.	159	9,58	159	9,58	159	8,63
n (muestra)	379	13	379	13	379	7
n (paciente)	379	13	379	13	379	7

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0439	1,51	0,0439	0,670	0,0439	0,336
Promedio	5,67	17,5	5,67	13,4	5,67	1,74
D.E.	15,3	37,7	15,3	35,4	15,3	2,70
p (prueba de la t)		0,0059		0,064		0,34
Mín.	0,0110	0,0217	0,0110	0,0217	0,0110	0,0239
Máx.	92,3	134	92,3	134	92,3	9,58
n (muestra)	175	23	175	23	175	14
n (paciente)	175	23	175	23	175	14

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,63	0,55	0,63	0,61	0,52	0,61	0,59	0,56	0,56
EE	0,057	0,084	0,066	0,058	0,082	0,066	0,077	0,11	0,082
p	0,020	0,51	0,050	0,047	0,84	0,10	0,24	0,60	0,49
nCohorte 1	222	379	175	222	379	175	222	379	175
nCohorte 2	30	13	23	30	13	23	16	7	14
Corte 1	0,0335	0,0257	0,0335	0,0285	0,0239	0,0335	0,0285	0,0392	0,0335
Sens. 1	70%	77%	74%	70%	85%	74%	75%	71%	71%
Espec. 1	48%	31%	39%	41%	27%	39%	41%	49%	39%
Corte 2	0,0257	0,0239	0,0285	0,0239	0,0239	0,0285	0,0247	0,0217	0,0247
Sens. 2	80%	85%	83%	80%	85%	83%	81%	86%	86%
Espec. 2	39%	27%	34%	39%	27%	34%	39%	20%	30%
Corte 3	0,0239	0,0217	0,0239	0,0239	0,0217	0,0239	0,0237	0,0147	0,0239
Sens. 3	90%	92%	91%	90%	92%	91%	94%	100%	93%
Espec. 3	38%	20%	30%	38%	20%	30%	38%	8%	30%
Corte 4	0,775	1,53	1,42	0,775	1,53	1,42	0,775	1,53	1,42
Sens. 4	47%	38%	52%	47%	38%	43%	44%	43%	36%
Espec. 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Corte 5	4,08	5,16	4,69	4,08	5,16	4,69	4,08	5,16	4,69
Sens. 5	27%	23%	30%	23%	23%	22%	12%	29%	7%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	11,8	16,4	15,0	11,8	16,4	15,0	11,8	16,4	15,0
Sens. 6	13%	0%	22%	10%	0%	13%	0%	0%	0%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	12	1,5	4,5	6,5	2,0	4,5	4,1	0	>8,2
Valor de p	0,021	0,65	0,067	0,019	0,42	0,067	0,21	na	<0,053
IC del 95%	1,4	0,25	0,90	1,4	0,37	0,90	0,45	na	>0,97
Cuart. de OR 2	94	9,3	22	30	11	22	38	na	na
Cuart. de OR 3	7,8	2,0	2,1	3,2	1,5	3,3	5,4	1,5	>3,2
Valor de p	0,059	0,42	0,41	0,16	0,65	0,16	0,13	0,65	<0,32
IC del 95%	0,92	0,37	0,36	0,62	0,25	0,63	0,61	0,25	>0,32
Cuart. de OR 3	65	11	12	17	9,3	17	47	9,3	na

Cuart. de OR 4	15	2,0	5,2	6,5	2,0	3,8	6,4	0,99	>4,3
Valor de p	0,011	0,42	0,043	0,019	0,42	0,11	0,089	0,99	<0,20
IC del 95%	1,8	0,37	1,1	1,4	0,37	0,75	0,75	0,14	>0,46
Cuart. de OR 4	120	11	25	30	11	19	55	7,2	na

Tabla 5: Comparación de niveles de marcador en muestras con EDTA recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0) y en muestras con EDTA recogidas de sujetos a las 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el estadio R, I o F en la cohorte 2.

Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	641	1370	641	1200	641	2350
Promedio	1400	2760	1400	1990	1400	2240
D.E.	2010	3320	2010	2130	2010	2100
p (prueba de la t)		0,057		0,25		0,26
Mín.	0,288	0,288	0,288	128	0,288	54,3
Máx.	10000	10700	10000	9450	10000	6660
n (muestra)	54	14	54	24	54	9
n (paciente)	53	14	53	24	53	9

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	840	1950	840	1240	840	1720
Promedio	1580	2450	1580	1240	1580	1470
D.E.	2190	1690	2190	1030	2190	1030
p (prueba de la t)		0,50		0,83		0,93
Mín.	0,288	1070	0,288	514	0,288	340
Máx.	10700	4330	10700	1970	10700	2350
n (muestra)	111	3	111	2	111	3
n (paciente)	93	3	93	2	93	3

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	641	1370	641	1220	641	963
Promedio	1390	2740	1390	2040	1390	2010
D.E.	1860	3550	1860	2110	1860	2200
p (prueba de la t)		0,073		0,18		0,38
Mín.	0,288	0,288	0,288	128	0,288	54,3
Máx.	10000	10700	10000	9450	10000	6660
n (muestra)	48	12	48	25	48	9
n (paciente)	44	12	44	25	44	9

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,61	0,75	0,58	0,66	0,59	0,66	0,65	0,62	0,59
EE	0,088	0,17	0,095	0,070	0,21	0,070	0,11	0,18	0,11
p	0,21	0,13	0,43	0,023	0,69	0,025	0,16	0,49	0,39
nCohorte 1	54	111	48	54	111	48	54	111	48
nCohorte 2	14	3	12	24	2	25	9	3	9
Corte 1	705	1000	387	837	507	837	500	336	310
Sens. 1	71%	100%	75%	71%	100%	72%	78%	100%	78%
Espec. 1	54%	56%	42%	56%	41%	54%	44%	31%	38%

ES 2 721 907 T3

Corte 2	0,288	1000	0,288	514	507	664	310	336	248
Sens. 2	86%	100%	83%	83%	100%	80%	89%	100%	89%
Espec. 2	4%	56%	4%	46%	41%	52%	37%	31%	29%
Corte 3	0	1000	0	310	507	310	48,9	336	48,9
Sens. 3	100%	100%	100%	92%	100%	92%	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	56%	0%	37%	41%	38%	11%	31%	12%
Corte 4	1370	1500	1500	1370	1500	1500	1370	1500	1500
Sens. 4	50%	67%	42%	46%	50%	48%	56%	67%	44%
Espec. 4	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%
Corte 5	2700	2550	2700	2700	2550	2700	2700	2550	2700
Sens. 5	36%	33%	33%	21%	0%	24%	33%	0%	33%
Espec. 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
Corte 6	3540	3540	3630	3540	3540	3630	3540	3540	3630
Sens. 6	29%	33%	25%	12%	0%	12%	11%	0%	11%
Espec. 6	91%	90%	92%	91%	90%	92%	91%	90%	92%
Cuart. de OR 2	0,62	>0	0,62	3,6	>1,0	5,1	2,0	>1,0	3,5
Valor de p	0,63	<na	0,63	0,15	<0,98	0,068	0,59	<1,0	0,30
IC del 95%	0,090	>na	0,087	0,63	>0,062	0,89	0,16	>0,060	0,32
Cuart. de OR 2	4,3	na	4,3	21	na	29	25	na	39
Cuart. de OR 3	1,0	>1,0	1,0	5,0	>0	6,4	0,93	>0	1,0
Valor de p	1,0	<0,98	1,0	0,071	<na	0,036	0,96	<na	1,0
IC del 95%	0,17	>0,062	0,17	0,87	>na	1,1	0,053	>na	0,056
Cuart. de OR 3	5,8	na	6,0	28	na	36	16	na	18
Cuart. de OR 4	2,5	>2,1	1,5	7,0	>1,0	5,8	6,4	>2,1	4,7
Valor de p	0,25	<0,56	0,67	0,026	<1,0	0,046	0,11	<0,56	0,19
IC del 95%	0,52	>0,18	0,26	1,3	>0,060	1,0	0,65	>0,18	0,46
Cuart. de OR 4	13	na	8,0	38	na	33	63	na	49

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0498	0,0502	0,0498	0,0556	0,0498	0,0331
Promedio	0,207	0,622	0,207	0,470	0,207	0,899
D.E.	0,797	3,22	0,797	2,43	0,797	4,04
p (prueba de la t)		0,28		0,38		0,15
Mín.	9,84E-5	0,000208	9,84E-5	0,000211	9,84E-5	0,000208
Máx.	6,23	18,2	6,23	14,8	6,23	19,4
n (muestra)	79	32	79	37	79	23
n (paciente)	70	32	70	37	70	23

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0498	0,0255	0,0498	0,0595	0,0498	0,0398
Promedio	0,124	2,30	0,124	1,92	0,124	2,20
D.E.	0,523	6,44	0,523	5,22	0,523	6,46
p (prueba de la t)		1,0E-5		1,4E-5		2,5E-5
Mín.	9,84E-5	0,000208	9,84E-5	0,000211	9,84E-5	0,0214
Máx.	6,23	18,2	6,23	14,8	6,23	19,4

ES 2 721 907 T3

n (muestra)	187	8	187	8	187	9
n (paciente)	126	8	126	8	126	9

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0498	0,0572	0,0498	0,0556	0,0498	0,0354
Promedio	0,233	0,808	0,233	0,589	0,233	0,0641
D.E.	0,851	3,96	0,851	3,27	0,851	0,126
p (prueba de la t)		0,25		0,39		0,42
Mín.	0,000208	0,000208	0,000208	0,000211	0,000208	0,000208
Máx.	6,23	21,0	6,23	20,5	6,23	0,543
n (muestra)	69	28	69	39	69	17
n (paciente)	57	28	57	39	57	17

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,48	0,34	0,51	0,55	0,50	0,55	0,40	0,49	0,38
EE	0,061	0,11	0,065	0,058	0,10	0,058	0,070	0,099	0,080
p	0,72	0,14	0,82	0,37	0,98	0,35	0,17	0,93	0,14
nCohorte 1	79	187	69	79	187	69	79	187	69
nCohorte 2	32	8	28	37	8	39	23	9	17
Corte 1	0,0219	0,0137	0,0398	0,0373	0,00497	0,0373	0,0212	0,0283	0,0212
Sens. 1	72%	75%	71%	73%	75%	74%	83%	78%	76%
Espec. 1	28%	14%	46%	43%	9%	43%	24%	28%	23%
Corte 2	0,0178	0,000208	0,0212	0,0251	0,000211	0,0325	0,0212	0,0219	0,000224
Sens. 2	81%	88%	82%	81%	88%	82%	83%	89%	82%
Espec. 2	20%	3%	23%	28%	5%	39%	24%	23%	7%
Corte 3	0,0134	0,000172	0,0134	0,00497	0,000208	0,0178	0,000208	0,0212	0,000208
Sens. 3	91%	100%	93%	92%	100%	92%	96%	100%	94%
Espec. 3	16%	1%	14%	10%	3%	22%	3%	18%	3%
Corte 4	0,0839	0,0729	0,0839	0,0839	0,0729	0,0839	0,0839	0,0729	0,0839
Sens. 4	16%	12%	21%	27%	25%	26%	9%	33%	6%
Espec. 4	73%	70%	72%	73%	70%	72%	73%	70%	72%
Corte 5	0,0986	0,0876	0,101	0,0986	0,0876	0,101	0,0986	0,0876	0,101
Sens. 5	12%	12%	14%	24%	25%	21%	9%	22%	6%
Espec. 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
Corte 6	0,135	0,133	0,176	0,135	0,133	0,176	0,135	0,133	0,176
Sens. 6	12%	12%	7%	14%	25%	5%	9%	11%	6%
Espec. 6	91%	90%	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%
Cuart. de OR 2	2,0	1,0	1,0	1,4	0	2,1	3,8	0,49	8,4
Valor de p	0,24	1,0	1,0	0,56	na	0,24	0,13	0,57	0,060
IC del 95%	0,62	0,061	0,27	0,44	na	0,62	0,69	0,043	0,91
Cuart. de OR 2	6,7	16	3,7	4,5	na	6,8	21	5,6	77
Cuart. de OR 3	1,5	2,0	2,1	1,9	0,98	3,2	6,4	2,1	6,2
Valor de p	0,54	0,57	0,22	0,26	0,98	0,050	0,028	0,41	0,11
IC del 95%	0,43	0,18	0,63	0,62	0,19	1,00	1,2	0,36	0,66
Cuart. de OR 3	5,0	23	7,3	6,0	5,1	11	33	12	58
Cuart. de OR 4	1,5	4,4	0,95	1,7	0,64	2,1	3,8	1,0	6,6
Valor de p	0,49	0,20	0,94	0,39	0,63	0,24	0,13	1,0	0,10

ES 2 721 907 T3

IC del 95% Cuart. de OR 4	0,45	0,47	0,26	0,53	0,10	0,62	0,69	0,14	0,70
	5,2	41	3,5	5,2	4,0	6,8	21	7,4	62

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	183000	192000	183000	180000	183000	172000
Promedio	191000	193000	191000	185000	191000	179000
D.E.	79300	67000	79300	78800	79300	59800
p (prueba de la t)		0,83		0,64		0,48
Mín.	1370	63300	1370	190	1370	49200
Máx.	520000	371000	520000	506000	520000	297000
n (muestra)	122	52	122	55	122	25
n (paciente)	88	52	88	55	88	25

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	181000	199000	181000	210000	181000	179000
Promedio	184000	200000	184000	227000	184000	180000
D.E.	70200	62800	70200	97800	70200	54800
p (prueba de la t)		0,38		0,030		0,87
Mín.	190	118000	190	129000	190	108000
Máx.	520000	316000	520000	506000	520000	280000
n (muestra)	291	16	291	14	291	9
n (paciente)	164	16	164	14	164	9

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	180000	182000	180000	180000	180000	172000
Promedio	189000	187000	189000	176000	189000	178000
D.E.	81700	69000	81700	63300	81700	59400
p (prueba de la t)		0,92		0,32		0,57
Mín.	1080	63300	1080	190	1080	49200
Máx.	520000	371000	520000	337000	520000	297000
n (muestra)	124	43	124	57	124	23
n (paciente)	81	43	81	57	81	23

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,53	0,58	0,50	0,48	0,64	0,48	0,48	0,49	0,49
EE	0,048	0,077	0,051	0,047	0,082	0,047	0,064	0,099	0,066
p	0,59	0,30	0,98	0,72	0,098	0,63	0,71	0,90	0,84
nCohorte 1	122	291	124	122	291	124	122	291	124
nCohorte 2	52	16	43	55	14	57	25	9	23
Corte 1	152000	160000	141000	151000	175000	144000	147000	144000	147000
Sens. 1	71%	75%	72%	71%	71%	70%	72%	78%	74%
Espec. 1	32%	37%	23%	32%	46%	25%	27%	26%	28%
Corte 2	134000	125000	130000	133000	164000	123000	125000	115000	125000
Sens. 2	81%	81%	81%	80%	86%	81%	80%	89%	83%
Espec. 2	20%	17%	19%	20%	39%	12%	14%	14%	15%
Corte 3	106000	118000	105000	107000	133000	107000	115000	107000	115000
Sens. 3	90%	94%	91%	91%	93%	91%	92%	100%	91%
Espec. 3	9%	14%	9%	10%	21%	10%	11%	11%	12%
Corte 4	212000	207000	209000	212000	207000	209000	212000	207000	209000

ES 2 721 907 T3

Sens. 4	31%	44%	33%	29%	50%	25%	32%	22%	35%
Espec. 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Corte 5	227000	227000	228000	227000	227000	228000	227000	227000	228000
Sens. 5	25%	38%	21%	25%	43%	23%	32%	22%	35%
Espec. 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
Corte 6	262000	262000	257000	262000	262000	257000	262000	262000	257000
Sens. 6	13%	12%	14%	7%	14%	9%	8%	11%	9%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	0,87	0,48	0,66	0,75	2,1	1,1	0,32	1,0	0,21
Valor de p	0,76	0,41	0,41	0,53	0,41	0,77	0,11	1,0	0,058
IC del 95%	0,34	0,085	0,24	0,30	0,37	0,47	0,078	0,14	0,041
Cuart. de OR 2	2,2	2,7	1,8	1,9	12	2,8	1,3	7,3	1,1
Cuart. de OR 3	0,89	0,99	0,86	0,75	1,0	0,74	0,85	1,5	0,85
Valor de p	0,81	0,98	0,75	0,53	1,0	0,52	0,77	0,65	0,77
IC del 95%	0,35	0,24	0,33	0,30	0,14	0,29	0,27	0,25	0,27
Cuart. de OR 3	2,3	4,1	2,2	1,9	7,3	1,9	2,6	9,4	2,6
Cuart. de OR 4	1,2	1,5	0,86	1,1	3,1	1,4	0,88	1,0	0,72
Valor de p	0,70	0,53	0,75	0,76	0,17	0,46	0,82	1,0	0,59
IC del 95%	0,48	0,41	0,33	0,48	0,61	0,58	0,28	0,14	0,22
Cuart. de OR 4	2,9	5,6	2,2	2,7	16	3,3	2,7	7,3	2,3

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0228	0,0313	0,0228	0,0239	0,0228	0,0313
Promedio	8,36	2,81	8,36	4,03	8,36	6,36
D.E.	43,2	6,38	43,2	9,01	43,2	14,2
p (prueba de la t)		0,40		0,54		0,85
Mín.	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162
Máx.	292	31,9	292	35,0	292	44,8
n (muestra)	95	43	95	39	95	17
n (paciente)	69	43	69	39	69	17

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0313	0,0315	0,0313	0,0228	0,0313	4,67
Promedio	6,23	2,84	6,23	5,61	6,23	13,8
D.E.	29,8	9,15	29,8	11,2	29,8	18,7
p (prueba de la t)		0,70		0,93		0,45
Mín.	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162
Máx.	292	31,9	292	35,0	292	44,8
n (muestra)	223	12	223	18	223	9
n (paciente)	138	12	138	18	138	9

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0313	0,0313	0,0313	0,0313	0,0313	0,0313
Promedio	9,24	2,29	9,24	4,53	9,24	0,671

ES 2 721 907 T3

D.E.	42,8	4,74	42,8	16,5	42,8	2,10
p (prueba de la t)		0,32		0,51		0,46
Min.	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162
Máx.	292	16,7	292	98,4	292	7,88
n (muestra)	98	38	98	39	98	14
n (paciente)	67	38	67	39	67	14

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,51	0,49	0,47	0,52	0,44	0,47	0,65	0,70	0,49
EE	0,053	0,086	0,056	0,055	0,073	0,055	0,077	0,099	0,083
p	0,82	0,90	0,54	0,69	0,41	0,55	0,051	0,043	0,94
nCohorte 1	95	223	98	95	223	98	95	223	98
nCohorte 2	43	12	38	39	18	39	17	9	14
Corte 1	0,0162	0,0205	0,0197	0,0197	0,0162	0,0197	0,0247	0,0313	0,0269
Sens. 1	81%	75%	71%	79%	83%	77%	88%	78%	79%
Espec. 1	15%	24%	21%	25%	13%	21%	53%	54%	47%
Corte 2	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0247	0,0205	0,0197
Sens. 2	81%	83%	82%	85%	83%	82%	88%	89%	86%
Espec. 2	15%	13%	10%	15%	13%	10%	53%	24%	21%
Corte 3	0	0	0	0	0	0	0,0162	0	0,0162
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	94%	100%	93%
Espec. 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15%	0%	10%
Corte 4	0,0317	0,171	0,0363	0,0317	0,171	0,0363	0,0317	0,171	0,0363
Sens. 4	30%	25%	26%	28%	22%	26%	41%	56%	14%
Espec. 4	73%	70%	71%	73%	70%	71%	73%	70%	71%
Corte 5	0,328	3,32	1,53	0,328	3,32	1,53	0,328	3,32	1,53
Sens. 5	30%	8%	21%	28%	22%	21%	35%	56%	7%
Espec. 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
Corte 6	4,64	10,8	7,32	4,64	10,8	7,32	4,64	10,8	7,32
Sens. 6	19%	8%	16%	21%	22%	10%	29%	33%	7%
Espec. 6	91%	90%	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%
Cuart. de OR 2	0,54	2,1	0,85	1,1	0,75	0,90	1,6	1,0	2,2
Valor de p	0,26	0,41	0,78	0,85	0,71	0,85	0,64	1,0	0,40
IC del 95%	0,19	0,36	0,28	0,38	0,16	0,31	0,24	0,061	0,36
Cuart. de OR 2	1,6	12	2,6	3,2	3,5	2,6	10	16	13
Cuart. de OR 3	0,76	1,5	0,85	1,0	1,3	0,77	2,8	2,0	3,5
Valor de p	0,60	0,65	0,78	1,0	0,71	0,63	0,24	0,57	0,14
IC del 95%	0,28	0,25	0,28	0,34	0,33	0,26	0,50	0,18	0,65
Cuart. de OR 3	2,1	9,5	2,6	3,0	5,1	2,3	16	23	19
Cuart. de OR 4	1,1	1,6	1,7	1,3	1,6	1,4	4,3	5,4	1,0
Valor de p	0,87	0,64	0,30	0,65	0,49	0,55	0,086	0,13	1,0
IC del 95%	0,41	0,25	0,61	0,45	0,42	0,49	0,81	0,61	0,13
Cuart. de OR 4	2,9	9,7	4,8	3,6	5,9	3,8	23	48	7,6

ES 2 721 907 T3

Proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000368	0,000245	0,000368	0,000368	0,000368	0,000457
Promedio	0,00255	0,00199	0,00255	0,000350	0,00255	0,00458
D.E.	0,0181	0,00785	0,0181	9,42E-5	0,0181	0,0138
p (prueba de la t)		0,86		0,46		0,72
Mín.	0,000224	0,000224	0,000224	0,000224	0,000224	0,000224
Máx.	0,171	0,0441	0,171	0,000457	0,171	0,0463
n (muestra)	90	33	90	37	90	11
n (paciente)	63	33	63	37	63	11

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000368	0,000245	0,000368	0,000224	0,000368	0,000457
Promedio	0,00184	0,000291	0,00184	0,000301	0,00184	0,000368
D.E.	0,0129	8,43E-5	0,0129	0,000121	0,0129	0,000122
p (prueba de la t)		0,72		0,77		0,80
Mín.	0,000126	0,000224	0,000126	0,000224	0,000126	0,000224
Máx.	0,171	0,000457	0,171	0,000457	0,171	0,000457
n (muestra)	202	9	202	6	202	5
n (paciente)	121	9	121	6	121	5

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000332	0,000245	0,000332	0,000368	0,000332	0,000457
Promedio	0,00450	0,00230	0,00450	0,000348	0,00450	0,00456
D.E.	0,0265	0,00850	0,0265	9,37E-5	0,0265	0,0138
p (prueba de la t)		0,67		0,34		0,99
Mín.	0,000224	0,000224	0,000224	0,000224	0,000224	0,000224
Máx.	0,194	0,0441	0,194	0,000457	0,194	0,0463
n (muestra)	94	28	94	38	94	11
n (paciente)	58	28	58	38	58	11

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,42	0,40	0,45	0,53	0,36	0,55	0,71	0,60	0,68
EE	0,059	0,10	0,063	0,057	0,12	0,056	0,091	0,14	0,093
p	0,17	0,35	0,44	0,63	0,26	0,34	0,022	0,47	0,053
nCohorte 1	90	202	94	90	202	94	90	202	94
nCohorte 2	33	9	28	37	6	38	11	5	11
Corte 1	0	0,000224	0	0,000224	0,000126	0,000224	0,000296	0,000224	0,000296
Sens. 1	100%	78%	100%	81%	100%	84%	91%	80%	82%
Espec. 1	0%	24%	0%	21%	0%	24%	43%	24%	50%
Corte 2	0	0,000126	0	0,000224	0,000126	0,000224	0,000296	0,000224	0,000296
Sens. 2	100%	100%	100%	81%	100%	84%	91%	80%	82%
Espec. 2	0%	0%	0%	21%	0%	24%	43%	24%	50%
Corte 3	0	0,000126	0	0	0,000126	0	0,000296	0,000126	0,000224
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	91%	100%	91%
Espec. 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	43%	0%	24%
Corte 4	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368
Sens. 4	18%	11%	18%	32%	33%	32%	64%	60%	55%
Espec. 4	71%	72%	72%	71%	72%	72%	71%	72%	72%
Corte 5	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457
Sens. 5	6%	0%	7%	0%	0%	0%	9%	0%	9%
Espec. 5	96%	96%	95%	96%	96%	95%	96%	96%	95%
Corte 6	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457
Sens. 6	6%	0%	7%	0%	0%	0%	9%	0%	9%
Espec. 6	96%	96%	95%	96%	96%	95%	96%	96%	95%

ES 2 721 907 T3

Cuart. de OR 2	1,5	0	1,9	1,5	0	1,2	0	0,98	1,0
Valor de p	0,52	na	0,32	0,46	na	0,78	na	0,99	1,0
IC del 95%	0,42	na	0,54	0,51	na	0,39	na	0,060	0,059
Cuart. de OR 2	5,4	na	6,6	4,5	na	3,5	na	16	17
Cuart. de OR 3	2,5	6,6	1,8	1,3	0	1,6	11	0,98	3,3
Valor de p	0,14	0,085	0,35	0,63	na	0,42	0,029	0,99	0,32
IC del 95%	0,73	0,77	0,52	0,44	na	0,53	1,3	0,060	0,32
Cuart. de OR 3	8,4	57	6,3	3,9	na	4,6	99	16	34
Cuart. de OR 4	3,0	2,1	1,6	0,96	2,1	1,4	2,0	2,0	7,1
Valor de p	0,075	0,55	0,48	0,94	0,41	0,58	0,58	0,58	0,079
IC del 95%	0,90	0,18	0,44	0,31	0,36	0,46	0,17	0,18	0,80
Cuart. de OR 4	10	24	5,7	3,0	12	4,0	24	23	64

Tabla 6: Comparación de niveles de marcador en muestras con EDTA recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0 o R) y en muestras con EDTA recogidas de sujetos a las 0, 24 horas, y 48 horas antes de alcanzar el estadio I o F en la cohorte 2.

Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	934	840	934	928
Promedio	1680	957	1680	967
D.E.	2210	694	2210	860
p (prueba de la t)		0,33		0,44
Mín.	0,288	16,7	0,288	0,288
Máx.	10700	2280	10700	1970
n (muestra)	113	9	113	6
n (paciente)	92	9	92	6

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	934	840	934	336
Promedio	1650	957	1650	817
D.E.	2190	694	2190	870
p (prueba de la t)		0,35		0,40
Mín.	0,288	16,7	0,288	0,288
Máx.	10700	2280	10700	1970
n (muestra)	99	9	99	5
n (paciente)	77	9	77	5

	24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,46	nd	0,47	0,44	nd	0,39
EE	0,10	nd	0,10	0,12	nd	0,14
p	0,73	nd	0,75	0,66	nd	0,44
nCohorte 1	113	nd	99	113	nd	99
nCohorte 2	9	nd	9	6	nd	5
Corte 1	705	nd	664	252	nd	252
Sens. 1	78%	nd	78%	83%	nd	80%
Espec. 1	44%	nd	44%	23%	nd	25%
Corte 2	114	nd	114	252	nd	252

ES 2 721 907 T3

Sens. 2	89%	nd	89%	83%	nd	80%
Espec. 2	15%	nd	16%	23%	nd	25%
Corte 3	4,58	nd	4,58	0	nd	0
Sens. 3	100%	nd	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	6%	nd	7%	0%	nd	0%
Corte 4	1620	nd	1610	1620	nd	1610
Sens. 4	11%	nd	11%	33%	nd	20%
Espec. 4	71%	nd	71%	71%	nd	71%
Corte 5	2930	nd	2930	2930	nd	2930
Sens. 5	0%	nd	0%	0%	nd	0%
Espec. 5	81%	nd	81%	81%	nd	81%
Corte 6	3970	nd	4330	3970	nd	4330
Sens. 6	0%	nd	0%	0%	nd	0%
Espec. 6	90%	nd	91%	90%	nd	91%
Cuart. de OR 2	3,3	nd	3,2	2,1	nd	>2,2
Valor de p	0,31	nd	0,32	0,56	nd	<0,54
IC del 95%	0,33	nd	0,32	0,18	nd	>0,18
Cuart. de OR 2	34	nd	33	24	nd	na
Cuart. de OR 3	3,2	nd	3,2	1,0	nd	>2,2
Valor de p	0,32	nd	0,32	1,0	nd	<0,54
IC del 95%	0,32	nd	0,32	0,060	nd	>0,18
Cuart. de OR 3	33	nd	33	17	nd	na
Cuart. de OR 4	2,1	nd	2,1	2,1	nd	>1,0
Valor de p	0,54	nd	0,56	0,54	nd	<0,98
IC del 95%	0,18	nd	0,18	0,18	nd	>0,062
Cuart. de OR 4	25	nd	24	25	nd	na

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0484	0,0572	0,0484	0,0619	0,0484	0,0426
Promedio	0,346	2,67	0,346	0,938	0,346	1,38
D.E.	2,22	6,87	2,22	3,58	2,22	5,00
p (prueba de la t)		0,017		0,32		0,13
Mín.	9,84E-5	0,0144	9,84E-5	0,000211	9,84E-5	0,000211
Máx.	21,0	18,2	21,0	14,8	21,0	19,4
n (muestra)	183	7	183	17	183	15
n (paciente)	122	7	122	17	122	15

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0498	0,0888	0,0498	7,45	0,0498	0,0596
Promedio	0,300	6,12	0,300	7,45	0,300	4,90
D.E.	2,01	10,5	2,01	10,4	2,01	9,70
p (prueba de la t)		1,2E-5		3,9E-6		9,6E-5
Mín.	9,84E-5	0,0144	9,84E-5	0,0742	9,84E-5	0,0214
Máx.	21,0	18,2	21,0	14,8	21,0	19,4
n (muestra)	222	3	222	2	222	4
n (paciente)	145	3	145	2	145	4

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0498	0,0572	0,0498	0,0572	0,0498	0,0449
Promedio	0,393	0,0892	0,393	0,0668	0,393	0,102

ES 2 721 907 T3

D.E.	2,37	0,0767	2,37	0,0525	2,37	0,149
p (prueba de la t)		0,80		0,57		0,67
Min.	0,000208	0,0390	0,000208	0,000211	0,000208	0,000211
Máx.	21,0	0,204	21,0	0,192	21,0	0,543
n (muestra)	159	4	159	17	159	12
n (paciente)	102	4	102	17	102	12

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,65	0,65	0,62	0,60	0,85	0,54	0,54	0,59	0,52
EE	0,11	0,17	0,15	0,075	0,17	0,075	0,079	0,15	0,088
p	0,19	0,38	0,42	0,17	0,038	0,61	0,58	0,55	0,80
nCohorte 1	183	222	159	183	222	159	183	222	159
nCohorte 2	7	3	4	17	2	17	15	4	12
Corte 1	0,0556	0,0137	0,0556	0,0407	0,0729	0,0373	0,0219	0,0390	0,0219
Sens. 1	71%	100%	75%	71%	100%	71%	73%	75%	75%
Espec. 1	60%	15%	57%	44%	72%	40%	25%	41%	23%
Corte 2	0,0373	0,0137	0,0373	0,0297	0,0729	0,0253	0,0212	0,0212	0,0212
Sens. 2	86%	100%	100%	82%	100%	82%	93%	100%	92%
Espec. 2	42%	15%	40%	33%	72%	25%	21%	20%	18%
Corte 3	0,0137	0,0137	0,0373	0,00949	0,0729	0,00497	0,0212	0,0212	0,0212
Sens. 3	100%	100%	100%	94%	100%	94%	93%	100%	92%
Espec. 3	15%	15%	40%	11%	72%	9%	21%	20%	18%
Corte 4	0,0692	0,0699	0,0729	0,0692	0,0699	0,0729	0,0692	0,0699	0,0729
Sens. 4	43%	67%	25%	41%	100%	35%	40%	50%	42%
Espec. 4	71%	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%
Corte 5	0,0839	0,0839	0,0839	0,0839	0,0839	0,0839	0,0839	0,0839	0,0839
Sens. 5	43%	67%	25%	29%	50%	29%	33%	25%	33%
Espec. 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
Corte 6	0,129	0,133	0,134	0,129	0,133	0,134	0,129	0,133	0,134
Sens. 6	29%	33%	25%	18%	50%	12%	20%	25%	17%
Espec. 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%
Cuart. de OR 2	0,98	0	>1,0	2,1	>0	1,4	1,2	0,98	1,3
Valor de p	0,99	na	<1,0	0,41	<na	0,69	0,75	0,99	0,72
IC del 95%	0,059	na	>0,060	0,36	>na	0,29	0,32	0,060	0,28
Cuart. de OR 2	16	na	na	12	na	6,5	5,0	16	6,4
Cuart. de OR 3	2,0	0	>2,1	2,7	>1,0	1,8	0,23	1,0	0,31
Valor de p	0,56	na	<0,56	0,26	<0,99	0,46	0,20	1,0	0,32
IC del 95%	0,18	na	>0,18	0,49	>0,062	0,39	0,025	0,061	0,031
Cuart. de OR 3	23	na	na	14	na	7,8	2,2	16	3,1
Cuart. de OR 4	3,1	2,0	>1,0	3,3	>1,0	1,8	1,2	0,98	1,3
Valor de p	0,34	0,58	<1,0	0,16	<0,99	0,46	0,75	0,99	0,72
IC del 95%	0,31	0,18	>0,060	0,63	>0,062	0,39	0,32	0,060	0,28
Cuart. de OR 4	31	23	na	17	na	7,8	5,0	16	6,4

ES 2 721 907 T3

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	184000	178000	184000	185000	184000	156000
Promedio	189000	187000	189000	191000	189000	158000
D.E.	70300	63200	70300	93000	70300	51300
p (prueba de la t)		0,90		0,91		0,060
Mín.	791	93200	791	190	791	49200
Máx.	520000	316000	520000	506000	520000	280000
n (muestra)	285	16	285	28	285	19
n (paciente)	163	16	163	28	163	19

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	181000	243000	181000	232000	181000	175000
Promedio	184000	236000	184000	295000	184000	190000
D.E.	68800	73300	68800	135000	68800	53400
p (prueba de la t)		0,14		5,0E-4		0,86
Mín.	190	140000	190	160000	190	140000
Máx.	520000	316000	520000	506000	520000	280000
n (muestra)	356	4	356	5	356	5
n (paciente)	197	4	197	5	197	5

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	183000	172000	183000	177000	183000	156000
Promedio	188000	168000	188000	169000	188000	155000
D.E.	72400	51800	72400	65000	72400	47600
p (prueba de la t)		0,32		0,19		0,058
Mín.	791	93200	791	190	791	49200
Máx.	520000	282000	520000	331000	520000	230000
n (muestra)	261	13	261	26	261	17
n (paciente)	143	13	143	26	143	17

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,49	0,73	0,41	0,48	0,79	0,43	0,36	0,51	0,36
EE	0,075	0,15	0,085	0,058	0,12	0,061	0,070	0,13	0,074
p	0,92	0,12	0,29	0,79	0,015	0,25	0,041	0,91	0,052
nCohorte 1	285	356	261	285	356	261	285	356	261
nCohorte 2	16	4	13	28	5	26	19	5	17
Corte 1	152000	230000	133000	158000	230000	130000	139000	166000	144000
Sens. 1	75%	75%	77%	71%	80%	73%	74%	80%	71%
Espec. 1	30%	81%	21%	32%	81%	19%	21%	41%	26%
Corte 2	133000	140000	121000	125000	230000	121000	107000	166000	107000
Sens. 2	81%	100%	85%	82%	80%	81%	84%	80%	82%
Espec. 2	19%	24%	14%	14%	81%	14%	8%	41%	9%
Corte 3	95600	140000	95600	91800	160000	91800	91800	140000	91800
Sens. 3	94%	100%	92%	93%	100%	92%	95%	100%	94%
Espec. 3	6%	24%	6%	5%	37%	5%	5%	24%	5%
Corte 4	214000	207000	214000	214000	207000	214000	214000	207000	214000
Sens. 4	25%	75%	8%	29%	80%	19%	11%	20%	12%
Espec. 4	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%
Corte 5	233000	228000	233000	233000	228000	233000	233000	228000	233000
Sens. 5	19%	75%	8%	14%	80%	12%	5%	20%	0%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	266000	262000	265000	266000	262000	265000	266000	262000	265000
Sens. 6	12%	25%	8%	11%	40%	4%	5%	20%	0%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%

ES 2 721 907 T3

Cuart. de OR 2	0,75	0	3,1	1,0	>1,0	2,1	2,1	2,0	1,5
Valor de p	0,71	na	0,33	0,98	<0,99	0,24	0,41	0,57	0,64
IC del 95%	0,16	na	0,32	0,34	>0,062	0,61	0,37	0,18	0,25
Cuart. de OR 2	3,5	na	31	3,0	na	7,4	12	23	9,5
Cuart. de OR 3	1,3	0	5,3	0,86	>0	1,3	3,8	1,0	3,8
Valor de p	0,72	na	0,13	0,79	<na	0,73	0,11	1,0	0,11
IC del 95%	0,33	na	0,60	0,27	>na	0,33	0,75	0,062	0,76
Cuart. de OR 3	5,0	na	47	2,7	na	4,9	19	16	19
Cuart. de OR 4	1,0	3,1	4,2	1,2	>4,1	2,5	3,2	0,99	2,7
Valor de p	0,98	0,34	0,20	0,77	<0,21	0,15	0,17	0,99	0,25
IC del 95%	0,24	0,31	0,46	0,40	>0,45	0,72	0,62	0,061	0,50
Cuart. de OR 4	4,2	30	39	3,4	na	8,4	16	16	14

Proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000368	0,000245	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368
Promedio	0,00279	0,000236	0,00279	0,000326	0,00279	0,000351
D.E.	0,0186	1,14E-5	0,0186	9,54E-5	0,0186	0,000109
p (prueba de la t)		0,68		0,59		0,70
Mín.	0,000126	0,000224	0,000126	0,000224	0,000126	0,000224
Máx.	0,194	0,000245	0,194	0,000457	0,194	0,000457
n (muestra)	203	9	203	17	203	9
n (paciente)	120	9	120	17	120	9

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	nd	nd	0,000368	0,000340
Promedio	nd	nd	nd	nd	0,00235	0,000340
D.E.	nd	nd	nd	nd	0,0169	0,000165
p (prueba de la t)	nd	nd	nd	nd		0,87
Mín.	nd	nd	nd	nd	0,000126	0,000224
Máx.	nd	nd	nd	nd	0,194	0,000457
n (muestra)	nd	nd	nd	nd	246	2
n (paciente)	nd	nd	nd	nd	142	2

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000368	0,000245	0,000368	0,000368	0,000368	0,000307
Promedio	0,00296	0,000236	0,00296	0,000326	0,00296	0,000337
D.E.	0,0193	1,14E-5	0,0193	9,54E-5	0,0193	0,000108
p (prueba de la t)		0,67		0,57		0,70
Mín.	0,000126	0,000224	0,000126	0,000224	0,000126	0,000224
Máx.	0,194	0,000245	0,194	0,000457	0,194	0,000457
n (muestra)	189	9	189	17	189	8
n (paciente)	106	9	106	17	106	8

ES 2 721 907 T3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,24	nd	0,25	0,47	nd	0,48	0,56	0,48	0,54
EE	0,095	nd	0,096	0,074	nd	0,074	0,10	0,21	0,11
p	0,0060	nd	0,0098	0,73	nd	0,82	0,54	0,94	0,74
nCohorte 1	203	nd	189	203	nd	189	203	246	189
nCohorte 2	9	nd	9	17	nd	17	9	2	8
Corte 1	0,000126	nd	0,000126	0,000224	nd	0,000224	0,000224	0,000126	0,000224
Sens. 1	100%	nd	100%	76%	nd	76%	89%	100%	88%
Espec. 1	0%	nd	1%	23%	nd	24%	23%	0%	24%
Corte 2	0,000126	nd	0,000126	0,000126	nd	0,000126	0,000224	0,000126	0,000224
Sens. 2	100%	nd	100%	100%	nd	100%	89%	100%	88%
Espec. 2	0%	nd	1%	0%	nd	1%	23%	0%	24%
Corte 3	0,000126	nd	0,000126	0,000126	nd	0,000126	0,000126	0,000126	0,000126
Sens. 3	100%	nd	100%	100%	nd	100%	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	nd	1%	0%	nd	1%	0%	0%	1%
Corte 4	0,000368	nd	0,000368	0,000368	nd	0,000368	0,000368	0,000368	0,000368
Sens. 4	0%	nd	0%	24%	nd	24%	44%	50%	38%
Espec. 4	71%	nd	71%	71%	nd	71%	71%	73%	71%
Corte 5	0,000457	nd	0,000457	0,000457	nd	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457
Sens. 5	0%	nd	0%	0%	nd	0%	0%	0%	0%
Espec. 5	96%	nd	95%	96%	nd	95%	96%	96%	95%
Corte 6	0,000457	nd	0,000457	0,000457	nd	0,000457	0,000457	0,000457	0,000457
Sens. 6	0%	nd	0%	0%	nd	0%	0%	0%	0%
Espec. 6	96%	nd	95%	96%	nd	95%	96%	96%	95%
Cuart. de OR 2	>0	nd	>0	0,32	nd	1,3	4,2	0	3,1
Valor de p	<na	nd	<na	0,33	nd	0,70	0,20	na	0,33
IC del 95%	>na	nd	>na	0,032	nd	0,33	0,46	na	0,31
Cuart. de OR 2	na	nd	na	3,2	nd	5,2	39	na	31
Cuart. de OR 3	>5,5	nd	>5,6	3,4	nd	1,0	0	0	1,0
Valor de p	<0,12	nd	<0,12	0,080	nd	1,0	na	na	1,0
IC del 95%	>0,62	nd	>0,63	0,87	nd	0,24	na	na	0,061
Cuart. de OR 3	na	nd	na	13	nd	4,2	na	na	16
Cuart. de OR 4	>4,3	nd	>4,4	1,4	nd	1,0	4,2	1,0	3,1
Valor de p	<0,20	nd	<0,19	0,70	nd	0,98	0,20	1,0	0,34
IC del 95%	>0,47	nd	>0,48	0,29	nd	0,24	0,46	0,061	0,31
Cuart. de OR 4	na	nd	na	6,4	nd	4,3	39	16	31

Tabla 7: Comparación de niveles de marcador en muestras con EDTA recogidas dentro del plazo de 12 horas desde alcanzar el estadio R de la cohorte 1 (pacientes que alcanzaron, pero no presentaron progresión más allá de, estadio de RIFLE R) y de la cohorte 2 (pacientes que alcanzaron el estadio de RIFLE I o F).

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0447	0,0717	nd	nd	0,0478	0,0804
Promedio	0,574	0,103	nd	nd	0,707	0,0835
D.E.	3,27	0,114	nd	nd	3,71	0,0515

ES 2 721 907 T3

p (prueba de la t)		0,62	nd	nd		0,62
Mín.	0,000208	0,0214	nd	nd	0,000208	0,0214
Máx.	20,5	0,432	nd	nd	21,0	0,192
n (muestra)	39	12	nd	nd	32	9
n (paciente)	39	12	nd	nd	32	9

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,66	nd	0,71
EE	0,095	nd	0,11
p	0,088	nd	0,047
nCohorte 1	39	nd	32
nCohorte 2	12	nd	9
Corte 1	0,0331	nd	0,0545
Sens. 1	75%	nd	78%
Espec. 1	31%	nd	59%
Corte 2	0,0292	nd	0,0214
Sens. 2	83%	nd	89%
Espec. 2	28%	nd	25%
Corte 3	0,0214	nd	0,0179
Sens. 3	92%	nd	100%
Espec. 3	26%	nd	19%
Corte 4	0,0608	nd	0,0608
Sens. 4	58%	nd	67%
Espec. 4	72%	nd	72%
Corte 5	0,0692	nd	0,0668
Sens. 5	50%	nd	67%
Espec. 5	82%	nd	81%
Corte 6	0,0945	nd	0,0839
Sens. 6	33%	nd	44%
Espec. 6	92%	nd	91%
Cuart. de OR 2	0,91	nd	0
Valor de p	0,93	nd	na
IC del 95%	0,11	nd	na
Cuart. de OR 2	7,7	nd	na
Cuart. de OR 3	0,91	nd	1,0
Valor de p	0,93	nd	1,0
IC del 95%	0,11	nd	0,11
Cuart. de OR 3	7,7	nd	8,9
Cuart. de OR 4	4,3	nd	3,3
Valor de p	0,13	nd	0,23
IC del 95%	0,66	nd	0,47
Cuart. de OR 4	28	nd	23

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0315	0,0228	nd	nd	0,0315	0,0228
Promedio	6,86	1,36	nd	nd	2,72	1,74
D.E.	27,8	5,65	nd	nd	5,07	6,41
p (prueba de la t)		0,41	nd	nd		0,58
Mín.	0,0162	0,0162	nd	nd	0,0162	0,0162
Máx.	172	24,0	nd	nd	16,7	24,0
n (muestra)	38	18	nd	nd	32	14
n (paciente)	38	18	nd	nd	32	14

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,28	nd	0,29
EE	0,078	nd	0,088

p	0,0054	nd	0,017
nCohorte 1	38	nd	32
nCohorte 2	18	nd	14
Corte 1	0,0197	nd	0,0197
Sens. 1	72%	nd	71%
Espec. 1	18%	nd	16%
Corte 2	0	nd	0
Sens. 2	100%	nd	100%
Espec. 2	0%	nd	0%
Corte 3	0	nd	0
Sens. 3	100%	nd	100%
Espec. 3	0%	nd	0%
Corte 4	0,601	nd	0,444
Sens. 4	6%	nd	7%
Espec. 4	71%	nd	72%
Corte 5	6,98	nd	6,98
Sens. 5	6%	nd	7%
Espec. 5	82%	nd	81%
Corte 6	13,4	nd	10,8
Sens. 6	6%	nd	7%
Espec. 6	92%	nd	91%
Cuart. de OR 2	2,2	nd	0,50
Valor de p	0,55	nd	0,59
IC del 95%	0,17	nd	0,039
Cuart. de OR 2	27	nd	6,4
Cuart. de OR 3	17	nd	5,0
Valor de p	0,015	nd	0,096
IC del 95%	1,8	nd	0,75
Cuart. de OR 3	170	nd	33
Cuart. de OR 4	13	nd	4,2
Valor de p	0,028	nd	0,15
IC del 95%	1,3	nd	0,61
Cuart. de OR 4	130	nd	29

Tabla 8: Comparación de los niveles máximos de marcador en muestras con EDTA recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0) y los valores máximos en muestras con EDTA recogidas de sujetos entre la inclusión y 0, 24 horas, y 48 horas antes de alcanzar el estadio F en la cohorte 2.

5 Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	618	2280	618	2280
Promedio	1400	2650	1400	2650
D.E.	2030	2030	2030	2030
p (prueba de la t)		0,30		0,30
Mín.	0,288	840	0,288	840
Máx.	10000	4840	10000	4840
n (muestra)	53	3	53	3
n (paciente)	53	3	53	3

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	641	1560	641	1560
Promedio	1410	1560	1410	1560
D.E.	1930	1020	1930	1020
p (prueba de la t)		0,92		0,92
Mín.	0,288	840	0,288	840
Máx.	10000	2280	10000	2280
n (muestra)	44	2	44	2
n (paciente)	44	2	44	2

ES 2 721 907 T3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,77	nd	0,66	0,77	nd	0,66
EE	0,16	nd	0,22	0,16	nd	0,22
p	0,093	nd	0,46	0,093	nd	0,46
nCohorte 1	53	nd	44	53	nd	44
nCohorte 2	3	nd	2	3	nd	2
Corte 1	837	nd	837	837	nd	837
Sens. 1	100%	nd	100%	100%	nd	100%
Espec. 1	57%	nd	55%	57%	nd	55%
Corte 2	837	nd	837	837	nd	837
Sens. 2	100%	nd	100%	100%	nd	100%
Espec. 2	57%	nd	55%	57%	nd	55%
Corte 3	837	nd	837	837	nd	837
Sens. 3	100%	nd	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	57%	nd	55%	57%	nd	55%
Corte 4	1370	nd	1370	1370	nd	1370
Sens. 4	67%	nd	50%	67%	nd	50%
Espec. 4	72%	nd	70%	72%	nd	70%
Corte 5	2700	nd	2860	2700	nd	2860
Sens. 5	33%	nd	0%	33%	nd	0%
Espec. 5	81%	nd	82%	81%	nd	82%
Corte 6	3540	nd	3630	3540	nd	3630
Sens. 6	33%	nd	0%	33%	nd	0%
Espec. 6	91%	nd	91%	91%	nd	91%
Cuart. de OR 2	>0	nd	>0	>0	nd	>0
Valor de p	<na	nd	<na	<na	nd	<na
IC del 95%	>na	nd	>na	>na	nd	>na
Cuart. de OR 2	na	nd	na	na	nd	na
Cuart. de OR 3	>1,1	nd	>1,1	>1,1	nd	>1,1
Valor de p	<0,96	nd	<0,95	<0,96	nd	<0,95
IC del 95%	>0,061	nd	>0,060	>0,061	nd	>0,060
Cuart. de OR 3	na	nd	na	na	nd	na
Cuart. de OR 4	>2,3	nd	>1,0	>2,3	nd	>1,0
Valor de p	<0,51	nd	<1,0	<0,51	nd	<1,0
IC del 95%	>0,19	nd	>0,055	>0,19	nd	>0,055
Cuart. de OR 4	na	nd	na	na	nd	na

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	184000	172000	184000	172000	184000	167000
Promedio	188000	180000	188000	177000	188000	165000
D.E.	79000	49600	79000	44400	79000	20800
p (prueba de la t)		0,78		0,69		0,57
Mín.	1370	111000	1370	111000	1370	140000
Máx.	520000	256000	520000	245000	520000	187000
n (muestra)	88	8	88	8	88	4
n (paciente)	88	8	88	8	88	4

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	181000	177000	181000	177000	181000	167000
Promedio	187000	188000	187000	181000	187000	165000
D.E.	75100	49800	75100	38000	75100	23700
p (prueba de		0,98		0,88		0,61

ES 2 721 907 T3

la t)						
Mín.	190	140000	190	140000	190	140000
Máx.	520000	256000	520000	230000	520000	187000
n (muestra)	164	4	164	4	164	3
n (paciente)	164	4	164	4	164	3

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	180000	162000	180000	162000	180000	158000
Promedio	187000	166000	187000	166000	187000	158000
D.E.	85300	45100	85300	45100	85300	18300
p (prueba de la t)		0,56		0,56		0,56
Mín.	1080	111000	1080	111000	1080	140000
Máx.	520000	245000	520000	245000	520000	176000
n (muestra)	81	6	81	6	81	3
n (paciente)	81	6	81	6	81	3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr sólo	UO sólo	sCr sólo	sCr sólo	UO sólo	sCr sólo	UO sólo	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,47	0,50	0,41	0,47	0,48	0,41	0,39	0,38	0,36
EE	0,11	0,15	0,13	0,11	0,15	0,13	0,15	0,17	0,18
p	0,80	0,99	0,47	0,75	0,92	0,47	0,48	0,49	0,43
nCohorte 1	88	164	81	88	164	81	88	164	81
nCohorte 2	8	4	6	8	4	6	4	3	3
Corte 1	158000	165000	139000	158000	165000	139000	158000	139000	139000
Sens. 1	75%	75%	83%	75%	75%	83%	75%	100%	100%
Espec. 1	36%	40%	25%	36%	40%	25%	36%	22%	25%
Corte 2	139000	139000	139000	139000	139000	139000	139000	139000	139000
Sens. 2	88%	100%	83%	88%	100%	83%	100%	100%	100%
Espec. 2	24%	22%	25%	24%	22%	25%	24%	22%	25%
Corte 3	107000	139000	107000	107000	139000	107000	139000	139000	139000
Sens. 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Espec. 3	11%	22%	12%	11%	22%	12%	24%	22%	25%
Corte 4	216000	217000	214000	216000	217000	214000	216000	217000	214000
Sens. 4	25%	25%	17%	25%	25%	17%	0%	0%	0%
Espec. 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Corte 5	227000	230000	227000	227000	230000	227000	227000	230000	227000
Sens. 5	25%	25%	17%	25%	0%	17%	0%	0%	0%
Espec. 5	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%
Corte 6	272000	272000	258000	272000	272000	258000	272000	272000	258000
Sens. 6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Espec. 6	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%
Cuart. de OR 2	0,48	1,0	0	0,48	1,0	0	>1,0	>1,0	>0
Valor de p	0,56	1,0	na	0,56	1,0	na	<0,98	<0,99	<na
IC del 95%	0,040	0,060	na	0,040	0,060	na	>0,062	>0,062	>na
Cuart. de OR 2	5,7	17	na	5,7	17	na	na	na	na
Cuart. de OR 3	1,6	1,0	4,7	1,6	1,0	4,7	>2,2	>1,0	>2,2
Valor de p	0,64	1,0	0,19	0,64	1,0	0,19	<0,53	<0,99	<0,53
IC del 95%	0,24	0,060	0,48	0,24	0,060	0,48	>0,18	>0,062	>0,19
Cuart. de OR 3	10	17	46	10	17	46	na	na	na
Cuart. de	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	>1,0	>1,0	>1,0

ES 2 721 907 T3

OR 4									
Valor de p	1,0	1,0	0,97	1,0	1,0	0,97	<0,98	<0,97	<0,97
IC del 95%	0,13	0,060	0,061	0,13	0,060	0,061	>0,062	>0,064	>0,061
Cuart. de OR 4	7,7	17	18	7,7	17	18	na	na	na

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0228	0,0271	0,0228	0,0271	0,0228	0,0228
Promedio	11,3	3,14	11,3	3,14	11,3	2,39
D.E.	50,4	7,16	50,4	7,16	50,4	5,88
p (prueba de la t)		0,58		0,58		0,64
Mín.	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162
Máx.	292	20,9	292	20,9	292	15,7
n (muestra)	69	12	69	12	69	7
n (paciente)	69	12	69	12	69	7

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0313	0,0228	0,0313	0,0228	0,0313	0,0228
Promedio	9,00	2,64	9,00	2,64	9,00	5,25
D.E.	37,6	6,40	37,6	6,40	37,6	9,06
p (prueba de la t)		0,68		0,68		0,86
Mín.	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162
Máx.	292	15,7	292	15,7	292	15,7
n (muestra)	138	6	138	6	138	3
n (paciente)	138	6	138	6	138	3

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0313	0,0271	0,0313	0,0271	0,0313	0,0228
Promedio	13,0	2,74	13,0	2,74	13,0	0,173
D.E.	51,4	7,33	51,4	7,33	51,4	0,367
p (prueba de la t)		0,58		0,58		0,55
Mín.	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162
Máx.	292	20,9	292	20,9	292	0,921
n (muestra)	67	8	67	8	67	6
n (paciente)	67	8	67	8	67	6

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,50	0,37	0,44	0,50	0,37	0,44	0,48	0,41	0,35
EE	0,091	0,12	0,11	0,091	0,12	0,11	0,12	0,18	0,13
p	0,96	0,30	0,59	0,96	0,30	0,59	0,85	0,60	0,25
nCohorte 1	69	138	67	69	138	67	69	138	67
nCohorte 2	12	6	8	12	6	8	7	3	6
Corte 1	0,0197	0,0205	0,0197	0,0197	0,0205	0,0197	0,0197	0	0,0197
Sens. 1	92%	83%	88%	92%	83%	88%	86%	100%	83%
Espec. 1	17%	14%	12%	17%	14%	12%	17%	0%	12%
Corte 2	0,0197	0,0205	0,0197	0,0197	0,0205	0,0197	0,0197	0	0,0197
Sens. 2	92%	83%	88%	92%	83%	88%	86%	100%	83%
Espec. 2	17%	14%	12%	17%	14%	12%	17%	0%	12%
Corte 3	0,0197	0	0	0,0197	0	0	0	0	0

Sens. 3	92%	100%	100%	92%	100%	100%	100%	100%	100%
Espec. 3	17%	0%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%
Corte 4	0,0392	0,921	0,0591	0,0392	0,921	0,0591	0,0392	0,921	0,0591
Sens. 4	25%	17%	25%	25%	17%	25%	29%	33%	17%
Espec. 4	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%
Corte 5	2,12	3,82	3,20	2,12	3,82	3,20	2,12	3,82	3,20
Sens. 5	17%	17%	12%	17%	17%	12%	14%	33%	0%
Espec. 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
Corte 6	5,31	15,7	23,0	5,31	15,7	23,0	5,31	15,7	23,0
Sens. 6	17%	0%	0%	17%	0%	0%	14%	0%	0%
Espec. 6	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%
Cuart. de OR 2	6,3	0	2,1	6,3	0	2,1	0,47	0	>2,4
Valor de p	0,11	na	0,55	0,11	na	0,55	0,55	na	<0,50
IC del 95%	0,67	na	0,18	0,67	na	0,18	0,039	na	>0,20
Cuart. de OR 2	60	na	26	60	na	26	5,7	na	na
Cuart. de OR 3	3,4	4,4	1,0	3,4	4,4	1,0	1,6	1,0	>0
Valor de p	0,31	0,20	1,0	0,31	0,20	1,0	0,63	0,98	<na
IC del 95%	0,32	0,46	0,058	0,32	0,46	0,058	0,23	0,062	>na
Cuart. de OR 3	35	41	17	35	41	17	11	17	na
Cuart. de OR 4	3,2	1,0	5,1	3,2	1,0	5,1	0,47	1,0	>5,4
Valor de p	0,34	1,0	0,16	0,34	1,0	0,16	0,55	0,98	<0,15
IC del 95%	0,30	0,060	0,52	0,30	0,060	0,52	0,039	0,062	>0,55
Cuart. de OR 4	33	17	51	33	17	51	5,7	17	na

Tabla 9: Comparación de niveles de marcador en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0, R o I) y en muestras de orina recogidas de la cohorte 2 (sujetos que presentan progresión hasta el estadio de RIFLE F) a las 0, 24 horas, y 48 horas antes de que el sujeto alcance el estadio de RIFLE I.

5 Complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	0,487
Promedio	177	40,1
D.E.	1320	100
p (prueba de la t)		0,79
Mín.	0,237	0,487
Máx.	13900	267
n (muestra)	113	7
n (paciente)	87	7

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	10,9
Promedio	171	181
D.E.	1290	303
p (prueba de la t)		0,99
Mín.	0,237	0,487
Máx.	13900	530
n (muestra)	118	3
n (paciente)	91	3

ES 2 721 907 T3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,237	0,487
Promedio	190	53,8
D.E.	1430	119
p (prueba de la t)		0,83
Mín.	0,237	0,487
Máx.	13900	267
n (muestra)	96	5
n (paciente)	74	5

	24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,71	0,81	0,73
EE	0,11	0,15	0,13
p	0,063	0,046	0,081
nCohorte 1	113	118	96
nCohorte 2	7	3	5
Corte 1	0,237	0,237	0,237
Sens. 1	100%	100%	100%
Espec. 1	45%	43%	52%
Corte 2	0,237	0,237	0,237
Sens. 2	100%	100%	100%
Espec. 2	45%	43%	52%
Corte 3	0,237	0,237	0,237
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	45%	43%	52%
Corte 4	0,487	0,487	0,487
Sens. 4	29%	67%	20%
Espec. 4	82%	82%	82%
Corte 5	0,487	0,487	0,487
Sens. 5	29%	67%	20%
Espec. 5	82%	82%	82%
Corte 6	123	154	118
Sens. 6	14%	33%	20%
Espec. 6	90%	91%	91%
Cuart. de OR 2	>6,0	>1,0	>0
Valor de p	<0,11	<0,98	<na
IC del 95%	>0,66	>0,062	>na
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	>0	>0	>4,8
Valor de p	<na	<na	<0,18
IC del 95%	>na	>na	>0,49
Cuart. de OR 3	na	na	na
Cuart. de OR 4	>2,1	>2,1	>1,0
Valor de p	<0,54	<0,56	<1,0
IC del 95%	>0,18	>0,18	>0,059
Cuart. de OR 4	na	na	na

5 Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	277	1420
Promedio	581	2850
D.E.	1100	4410
p (prueba de la t)		2,0E-4
Mín.	0,297	250
Máx.	7800	11800
n (muestra)	111	6
n (paciente)	86	6

ES 2 721 907 T3

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	289	1510
Promedio	686	1440
D.E.	1500	318
p (prueba de la t)		0,39
Mín.	0,297	1090
Máx.	11800	1710
n (muestra)	115	3
n (paciente)	89	3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	267	934
Promedio	617	3480
D.E.	1170	5560
p (prueba de la t)		3,5E-4
Mín.	0,297	250
Máx.	7800	11800
n (muestra)	96	4
n (paciente)	74	4

	24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,83	0,92	0,77
EE	0,10	0,11	0,14
p	0,0018	1,9E-4	0,055
nCohorte 1	111	115	96
nCohorte 2	6	3	4
Corte 1	529	1040	529
Sens. 1	83%	100%	75%
Espec. 1	70%	89%	70%
Corte 2	529	1040	246
Sens. 2	83%	100%	100%
Espec. 2	70%	89%	49%
Corte 3	246	1040	246
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	48%	89%	49%
Corte 4	529	596	574
Sens. 4	83%	100%	50%
Espec. 4	70%	70%	71%
Corte 5	770	782	782
Sens. 5	67%	100%	50%
Espec. 5	80%	80%	80%
Corte 6	1040	1320	1340
Sens. 6	67%	67%	25%
Espec. 6	90%	91%	91%
Cuart. de OR 2	>1,0	>0	>1,0
Valor de p	<0,98	<na	<0,98
IC del 95%	>0,062	>na	>0,062
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	>1,0	>0	>1,0
Valor de p	<0,98	<na	<0,98
IC del 95%	>0,062	>na	>0,062
Cuart. de OR 3	na	na	na
Cuart. de OR 4	>4,5	>3,2	>2,2
Valor de p	<0,19	<0,32	<0,54
IC del 95%	>0,47	>0,32	>0,18
Cuart. de OR 4	na	na	na

ES 2 721 907 T3

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,0103
Promedio	0,0227	0,0647
D.E.	0,0655	0,132
p (prueba de la t)		0,13
Mín.	0,000123	0,00862
Máx.	0,679	0,365
n (muestra)	112	7
n (paciente)	88	7

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,0197
Promedio	0,0261	0,0160
D.E.	0,0718	0,00637
p (prueba de la t)		0,81
Mín.	0,000123	0,00862
Máx.	0,679	0,0197
n (muestra)	117	3
n (paciente)	92	3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,0103
Promedio	0,0239	0,0849
D.E.	0,0705	0,157
p (prueba de la t)		0,083
Mín.	0,000123	0,0103
Máx.	0,679	0,365
n (muestra)	96	5
n (paciente)	76	5

	24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,61	0,57	0,65
EE	0,12	0,17	0,14
p	0,34	0,71	0,28
nCohorte 1	112	117	96
nCohorte 2	7	3	5
Corte 1	0,00862	0,00573	0,00862
Sens. 1	86%	100%	100%
Espec. 1	41%	32%	44%
Corte 2	0,00862	0,00573	0,00862
Sens. 2	86%	100%	100%
Espec. 2	41%	32%	44%
Corte 3	0,00573	0,00573	0,00862
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	33%	32%	44%
Corte 4	0,0197	0,0211	0,0211
Sens. 4	29%	0%	40%
Espec. 4	71%	71%	72%
Corte 5	0,0292	0,0292	0,0292
Sens. 5	14%	0%	20%
Espec. 5	82%	81%	82%
Corte 6	0,0423	0,0423	0,0423
Sens. 6	14%	0%	20%
Espec. 6	92%	91%	92%
Cuart. de OR 2	>4,5	>1,0	>1,0
Valor de p	<0,19	<0,98	<0,98
IC del 95%	>0,47	>0,062	>0,062
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	>1,0	>2,1	>2,2
Valor de p	<1,0	<0,54	<0,54

ES 2 721 907 T3

IC del 95%	>0,060	>0,18	>0,18
Cuart. de OR 3	na	na	na
Cuart. de OR 4	>2,1	>0	>2,1
Valor de p	<0,56	<na	<0,56
IC del 95%	>0,18	>na	>0,18
Cuart. de OR 4	na	na	na

Complejo de colagenasa intersticial:inhibidor de metaloproteinas 2

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	6,17
Promedio	152	50,7
D.E.	1510	110
p (prueba de la t)		0,86
Mín.	0,228	0,228
Máx.	16000	297
n (muestra)	113	7
n (paciente)	87	7

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	6,97
Promedio	149	12,2
D.E.	1470	15,3
p (prueba de la t)		0,87
Mín.	0,228	0,233
Máx.	16000	29,5
n (muestra)	118	3
n (paciente)	91	3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,233	6,17
Promedio	173	69,6
D.E.	1630	129
p (prueba de la t)		0,89
Mín.	0,228	0,228
Máx.	16000	297
n (muestra)	96	5
n (paciente)	74	5

	24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,66	0,79	0,62
EE	0,12	0,16	0,14
p	0,17	0,072	0,37
nCohorte 1	113	118	96
nCohorte 2	7	3	5
Corte 1	0,228	0,228	0
Sens. 1	71%	100%	100%
Espec. 1	38%	39%	0%
Corte 2	0	0,228	0
Sens. 2	100%	100%	100%
Espec. 2	0%	39%	0%
Corte 3	0	0,228	0
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	39%	0%
Corte 4	0,233	0,233	0,233
Sens. 4	57%	67%	60%
Espec. 4	80%	79%	79%
Corte 5	1,26	1,35	1,26
Sens. 5	57%	67%	60%

ES 2 721 907 T3

Espec. 5	81%	81%	80%
Corte 6	14,2	18,5	10,7
Sens. 6	29%	33%	40%
Espec. 6	90%	92%	91%
Cuart. de OR 2	>2,1	>0	0
Valor de p	<0,54	<na	na
IC del 95%	>0,18	>na	na
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	>1,0	>1,0	0
Valor de p	<0,98	<0,98	na
IC del 95%	>0,062	>0,062	na
Cuart. de OR 3	na	na	na
Cuart. de OR 4	>4,6	>2,1	1,5
Valor de p	<0,18	<0,56	0,67
IC del 95%	>0,48	>0,18	0,23
Cuart. de OR 4	na	na	9,8

Complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinas 2

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	29,2	295
Promedio	793	2740
D.E.	2550	5880
p (prueba de la t)		0,081
Mín.	1,15	1,15
Máx.	16000	16000
n (muestra)	108	7
n (paciente)	86	7

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	30,3	527
Promedio	926	447
D.E.	2880	245
p (prueba de la t)		0,77
Mín.	1,15	171
Máx.	16000	642
n (muestra)	113	3
n (paciente)	90	3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	28,1	295
Promedio	868	3670
D.E.	2710	6930
p (prueba de la t)		0,044
Mín.	1,15	1,15
Máx.	16000	16000
n (muestra)	95	5
n (paciente)	76	5

	24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,70	0,74	0,67
EE	0,11	0,17	0,14
p	0,081	0,16	0,21
nCohorte 1	108	113	95
nCohorte 2	7	3	5
Corte 1	234	164	234
Sens. 1	71%	100%	80%
Espec. 1	71%	65%	69%
Corte 2	164	164	234

ES 2 721 907 T3

Sens. 2	86%	100%	80%
Espec. 2	67%	65%	69%
Corte 3	0	164	0
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	65%	0%
Corte 4	227	365	365
Sens. 4	71%	67%	40%
Espec. 4	70%	71%	71%
Corte 5	595	656	595
Sens. 5	43%	0%	40%
Espec. 5	81%	81%	80%
Corte 6	1700	1780	1700
Sens. 6	29%	0%	40%
Espec. 6	91%	90%	91%
Cuart. de OR 2	0	>0	0
Valor de p	na	<na	na
IC del 95%	na	>na	na
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	3,1	>1,0	2,1
Valor de p	0,34	<0,98	0,56
IC del 95%	0,30	>0,062	0,18
Cuart. de OR 3	32	na	25
Cuart. de OR 4	3,1	>2,1	2,1
Valor de p	0,34	<0,54	0,56
IC del 95%	0,30	>0,18	0,18
Cuart. de OR 4	32	na	25

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2720	3990	2720	2690	2720	2100
Promedio	3340	4390	3340	6270	3340	2870
D.E.	2880	3520	2880	11900	2880	2900
p (prueba de la t)		0,093		5,4E-5		0,60
Mín.	0,234	171	0,234	375	0,234	138
Máx.	48400	15000	48400	55700	48400	9700
n (muestra)	1261	22	1261	20	1261	10
n (paciente)	450	22	450	20	450	10

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2780	2260	2780	3970	2780	3900
Promedio	3450	2670	3450	3650	3450	3740
D.E.	3260	2170	3260	2070	3260	2410
p (prueba de la t)		0,50		0,90		0,86
Mín.	0,234	171	0,234	1090	0,234	963
Máx.	55700	6800	55700	5590	55700	6210
n (muestra)	1325	8	1325	4	1325	4
n (paciente)	465	8	465	4	465	4

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2840	4560	2840	4560	2840	3280
Promedio	3410	6830	3410	8190	3410	3570
D.E.	2840	6750	2840	12900	2840	3190
p (prueba de la t)		1,4E-5		3,0E-10		0,88
Mín.	0,234	416	0,234	375	0,234	346
Máx.	48400	26600	48400	55700	48400	9700
n (muestra)	1116	14	1116	19	1116	7
n (paciente)	364	14	364	19	364	7

ES 2 721 907 T3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,59	0,42	0,70	0,55	0,58	0,62	0,40	0,57	0,48
EE	0,064	0,11	0,079	0,067	0,15	0,069	0,095	0,15	0,11
p	0,16	0,44	0,010	0,45	0,59	0,084	0,32	0,65	0,88
nCohorte 1	1261	1325	1116	1261	1325	1116	1261	1325	1116
nCohorte 2	22	8	14	20	4	19	10	4	7
Corte 1	2200	1340	3860	2030	2870	2080	1180	2560	1650
Sens. 1	73%	75%	71%	70%	75%	74%	70%	75%	71%
Espec. 1	39%	19%	67%	35%	52%	34%	16%	46%	24%
Corte 2	1340	623	2310	1740	1090	1740	957	957	1180
Sens. 2	82%	88%	86%	80%	100%	84%	80%	100%	86%
Espec. 2	20%	5%	39%	28%	14%	26%	11%	10%	14%
Corte 3	623	169	1490	1110	1090	1110	341	957	325
Sens. 3	91%	100%	93%	90%	100%	95%	90%	100%	100%
Espec. 3	5%	0%	21%	15%	14%	13%	1%	10%	1%
Corte 4	3940	4040	4060	3940	4040	4060	3940	4040	4060
Sens. 4	55%	12%	57%	45%	50%	58%	20%	50%	29%
Espec. 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Corte 5	4850	4930	4910	4850	4930	4910	4850	4930	4910
Sens. 5	41%	12%	43%	35%	50%	42%	20%	50%	29%
Espec. 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Corte 6	6440	6520	6470	6440	6520	6470	6440	6520	6470
Sens. 6	23%	12%	29%	20%	0%	32%	10%	0%	14%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	0,33	2,0	0,50	1,5	0	1,7	1,0	1,0	1,0
Valor de p	0,17	0,57	0,57	0,53	na	0,48	1,0	1,0	1,0
IC del 95%	0,066	0,18	0,045	0,42	na	0,40	0,14	0,062	0,14
Cuart. de OR 2	1,6	22	5,5	5,4	na	7,1	7,1	16	7,1
Cuart. de OR 3	0,83	2,0	2,0	0,50	1,0	0,33	1,0	0	0
Valor de p	0,76	0,57	0,42	0,42	1,0	0,34	1,0	na	na
IC del 95%	0,25	0,18	0,37	0,090	0,062	0,034	0,14	na	na
Cuart. de OR 3	2,7	22	11	2,7	16	3,2	7,1	na	na
Cuart. de OR 4	1,5	3,0	3,6	2,0	2,0	3,4	2,0	2,0	1,5
Valor de p	0,44	0,34	0,12	0,26	0,57	0,065	0,42	0,57	0,65
IC del 95%	0,53	0,31	0,73	0,60	0,18	0,93	0,37	0,18	0,25
Cuart. de OR 4	4,3	29	17	6,8	22	13	11	22	9,1

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0285	0,0287	0,0285	0,0387	0,0285	0,0287
Promedio	2,55	7,89	2,55	9,52	2,55	0,125
D.E.	9,75	24,9	9,75	30,0	9,75	0,289
p (prueba de la t)		0,017		0,0029		0,46

ES 2 721 907 T3

Mín.	0,0110	0,0139	0,0110	0,0110	0,0110	0,0205
Máx.	159	113	159	134	159	0,894
n (muestra)	1234	21	1234	20	1234	9
n (paciente)	456	21	456	20	456	9

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0285	0,0243	0,0285	1,57	0,0285	0,0287
Promedio	2,78	1,22	2,78	1,66	2,78	0,0300
D.E.	10,9	3,38	10,9	1,89	10,9	0,00805
p (prueba de la t)		0,69		0,84		0,62
Mín.	0,0110	0,0139	0,0110	0,0227	0,0110	0,0217
Máx.	159	9,58	159	3,47	159	0,0410
n (muestra)	1294	8	1294	4	1294	4
n (paciente)	471	8	471	4	471	4

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0285	0,0311	0,0285	0,0410	0,0285	0,0363
Promedio	2,57	13,5	2,57	15,4	2,57	0,153
D.E.	9,97	27,1	9,97	38,8	9,97	0,327
p (prueba de la t)		8,5E-5		6,1E-7		0,52
Mín.	0,0110	0,0139	0,0110	0,0110	0,0110	0,0205
Máx.	159	79,6	159	134	159	0,894
n (muestra)	1092	14	1092	19	1092	7
n (paciente)	372	14	372	19	372	7

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,57	0,45	0,59	0,61	0,58	0,61	0,46	0,49	0,48
EE	0,066	0,11	0,081	0,068	0,15	0,069	0,099	0,15	0,11
p	0,30	0,61	0,25	0,12	0,59	0,098	0,72	0,95	0,85
nCohorte 1	1234	1294	1092	1234	1294	1092	1234	1294	1092
nCohorte 2	21	8	14	20	4	19	9	4	7
Corte 1	0,0247	0,0239	0,0285	0,0247	0,0239	0,0247	0,0217	0,0285	0,0237
Sens. 1	76%	88%	71%	70%	75%	74%	78%	75%	71%
Espec. 1	41%	33%	51%	41%	33%	40%	22%	52%	28%
Corte 2	0,0239	0,0239	0,0247	0,0217	0,0217	0,0205	0,0205	0,0205	0,0217
Sens. 2	81%	88%	86%	80%	100%	89%	89%	100%	86%
Espec. 2	37%	33%	40%	22%	22%	17%	19%	18%	21%
Corte 3	0,0239	0,0110	0,0110	0,0205	0,0217	0,0162	0,0162	0,0205	0,0162
Sens. 3	90%	100%	100%	90%	100%	95%	100%	100%	100%
Espec. 3	34%	3%	3%	19%	22%	14%	15%	18%	14%
Corte 4	0,0439	0,0410	0,0439	0,0439	0,0410	0,0439	0,0439	0,0410	0,0439
Sens. 4	24%	12%	29%	45%	50%	47%	11%	0%	14%
Espec. 4	74%	70%	74%	74%	70%	74%	74%	70%	74%
Corte 5	0,0597	0,0597	0,0597	0,0597	0,0597	0,0597	0,0597	0,0597	0,0597
Sens. 5	24%	12%	29%	45%	50%	47%	11%	0%	14%
Espec. 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
Corte 6	5,80	5,86	5,80	5,80	5,86	5,80	5,80	5,86	5,80
Sens. 6	19%	12%	29%	15%	0%	16%	0%	0%	0%
Espec. 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	3,0	1,0	1,00	0,39	1,00	0,20	4,0	>3,0	3,0
Valor de p	0,18	1,00	1,00	0,27	1,00	0,14	0,21	<0,34	0,34
IC del 95%	0,61	0,062	0,14	0,076	0,062	0,023	0,45	>0,31	0,31

ES 2 721 907 T3

Cuart. de OR 2	15	16	7,1	2,1	16	1,7	36	na	29
Cuart. de OR 3	4,1	5,1	3,0	0,80	0	0,79	2,0	>0	1,0
Valor de p	0,078	0,14	0,18	0,74	na	0,73	0,57	<na	1,0
IC del 95%	0,86	0,59	0,61	0,21	na	0,21	0,18	>na	0,062
Cuart. de OR 3	19	44	15	3,0	na	3,0	22	na	16
Cuart. de OR 4	2,5	1,0	2,0	1,8	2,0	1,8	2,0	>1,0	2,0
Valor de p	0,27	1,00	0,42	0,29	0,57	0,29	0,57	<1,00	0,57
IC del 95%	0,48	0,062	0,36	0,60	0,18	0,60	0,18	>0,063	0,18
Cuart. de OR 4	13	16	11	5,5	22	5,5	22	na	22

Proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000146	0,000533	0,000165
Promedio	0,0162	0,000146	0,0162	0,00319
D.E.	0,0567	2,76E-5	0,0567	0,00825
p (prueba de la t)		0,69		0,52
Mín.	0,000126	0,000126	0,000126	0,000165
Máx.	0,671	0,000165	0,671	0,0236
n (muestra)	247	2	247	8
n (paciente)	141	2	141	8

sCr sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000165
Promedio	0,0159	0,000288
D.E.	0,0562	0,000213
p (prueba de la t)		0,63
Mín.	0,000126	0,000165
Máx.	0,671	0,000533
n (muestra)	252	3
n (paciente)	145	3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000533	0,000165
Promedio	0,0141	0,000239
D.E.	0,0390	0,000165
p (prueba de la t)		0,43
Mín.	0,000126	0,000165
Máx.	0,371	0,000533
n (muestra)	233	5
n (paciente)	128	5

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,13	nd	nd	0,38	0,33	0,28
EE	0,16	nd	nd	0,11	0,17	0,13
p	0,027	nd	nd	0,25	0,33	0,093
nCohorte 1	247	nd	nd	247	252	233
nCohorte 2	2	nd	nd	8	3	5
Corte 1	0	nd	nd	0,000126	0,000126	0,000126
Sens. 1	100%	nd	nd	100%	100%	100%

Espec. 1	0%	nd	nd	11%	10%	12%
Corte 2	0	nd	nd	0,000126	0,000126	0,000126
Sens. 2	100%	nd	nd	100%	100%	100%
Espec. 2	0%	nd	nd	11%	10%	12%
Corte 3	0	nd	nd	0,000126	0,000126	0,000126
Sens. 3	100%	nd	nd	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	nd	nd	11%	10%	12%
Corte 4	0,00247	nd	nd	0,00247	0,00237	0,00616
Sens. 4	0%	nd	nd	12%	0%	0%
Espec. 4	70%	nd	nd	70%	70%	71%
Corte 5	0,0184	nd	nd	0,0184	0,0184	0,0190
Sens. 5	0%	nd	nd	12%	0%	0%
Espec. 5	80%	nd	nd	80%	81%	80%
Corte 6	0,0393	nd	nd	0,0393	0,0387	0,0387
Sens. 6	0%	nd	nd	0%	0%	0%
Espec. 6	90%	nd	nd	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	>0	nd	nd	2,0	>0	>1,0
Valor de p	<na	nd	nd	0,57	<na	<0,98
IC del 95%	>na	nd	nd	0,18	>na	>0,063
Cuart. de OR 2	na	nd	nd	23	na	na
Cuart. de OR 3	>0	nd	nd	5,3	>3,1	>0
Valor de p	<na	nd	nd	0,13	<0,33	<na
IC del 95%	>na	nd	nd	0,61	>0,32	>na
Cuart. de OR 3	na	nd	nd	47	na	na
Cuart. de OR 4	>2,1	nd	nd	0	>0	>4,4
Valor de p	<0,55	nd	nd	na	<na	<0,19
IC del 95%	>0,19	nd	nd	na	>na	>0,47
Cuart. de OR 4	na	nd	nd	na	na	na

Tabla 10: Comparación de niveles de marcador en muestras con EDTA recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0, R o I) y en muestras con EDTA recogidas de la cohorte 2 (sujetos que presentan progresión hasta el estadio de RIFLE F) a las 0, 24 horas, y 48 horas antes de que el sujeto alcance el estadio de RIFLE I.

5 Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	905	1560
Promedio	1560	1560
D.E.	2100	1020
p (prueba de la t)		1,00
Mín.	0,288	840
Máx.	10700	2280
n (muestra)	129	2
n (paciente)	106	2

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	929	1560
Promedio	1550	1560
D.E.	2080	1020
p (prueba de la t)		1,00
Mín.	0,288	840
Máx.	10700	2280
n (muestra)	113	2
n (paciente)	90	2

ES 2 721 907 T3

	24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,64	nd	0,64
EE	0,21	nd	0,21
p	0,51	nd	0,52
nCohorte 1	129	nd	113
nCohorte 2	2	nd	2
Corte 1	837	nd	837
Sens. 1	100%	nd	100%
Espec. 1	49%	nd	49%
Corte 2	837	nd	837
Sens. 2	100%	nd	100%
Espec. 2	49%	nd	49%
Corte 3	837	nd	837
Sens. 3	100%	nd	100%
Espec. 3	49%	nd	49%
Corte 4	1560	nd	1560
Sens. 4	50%	nd	50%
Espec. 4	71%	nd	71%
Corte 5	2550	nd	2550
Sens. 5	0%	nd	0%
Espec. 5	81%	nd	81%
Corte 6	3630	nd	3540
Sens. 6	0%	nd	0%
Espec. 6	91%	nd	90%
Cuart. de OR 2	>1,0	nd	>1,0
Valor de p	<1,0	nd	<1,0
IC del 95%	>0,060	nd	>0,060
Cuart. de OR 2	na	nd	na
Cuart. de OR 3	>0	nd	>0
Valor de p	<na	nd	<na
IC del 95%	>na	nd	>na
Cuart. de OR 3	na	nd	na
Cuart. de OR 4	>1,0	nd	>1,0
Valor de p	<1,0	nd	<1,0
IC del 95%	>0,060	nd	>0,060
Cuart. de OR 4	na	nd	na

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0484	0,0490	0,0484	0,0644	0,0484	0,0214
Promedio	0,521	0,0490	0,521	0,0732	0,521	0,0337
D.E.	2,80	0,0562	2,80	0,0681	2,80	0,0410
p (prueba de la t)		0,81		0,75		0,76
Mín.	9,84E-5	0,00927	9,84E-5	0,000211	9,84E-5	0,000211
Máx.	21,0	0,0888	21,0	0,164	21,0	0,0795
n (muestra)	229	2	229	4	229	3
n (paciente)	148	2	148	4	148	3

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	0,0520	0,0319	0,0520	0,0108
Promedio	nd	nd	0,336	0,0570	0,336	0,0108
D.E.	nd	nd	2,14	0,0752	2,14	0,0150
p (prueba de la t)	nd	nd		0,80		0,83
Mín.	nd	nd	0,000172	0,000211	0,000172	0,000211
Máx.	nd	nd	21,0	0,164	21,0	0,0214
n (muestra)	nd	nd	196	4	196	2
n (paciente)	nd	nd	124	4	124	2

ES 2 721 907 T3

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,46	nd	nd	0,56	nd	0,39	0,33	nd	0,11
EE	0,21	nd	nd	0,15	nd	0,15	0,17	nd	0,15
p	0,83	nd	nd	0,71	nd	0,47	0,32	nd	0,010
nCohorte 1	229	nd	nd	229	nd	196	229	nd	196
nCohorte 2	2	nd	nd	4	nd	4	3	nd	2
Corte 1	0,00767	nd	nd	0,0535	nd	0,00497	0,000208	nd	0,000208
Sens. 1	100%	nd	nd	75%	nd	75%	100%	nd	100%
Espec. 1	10%	nd	nd	55%	nd	9%	3%	nd	3%
Corte 2	0,00767	nd	nd	0,000208	nd	0,000208	0,000208	nd	0,000208
Sens. 2	100%	nd	nd	100%	nd	100%	100%	nd	100%
Espec. 2	10%	nd	nd	3%	nd	3%	3%	nd	3%
Corte 3	0,00767	nd	nd	0,000208	nd	0,000208	0,000208	nd	0,000208
Sens. 3	100%	nd	nd	100%	nd	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	10%	nd	nd	3%	nd	3%	3%	nd	3%
Corte 4	0,0699	nd	nd	0,0699	nd	0,0769	0,0699	nd	0,0769
Sens. 4	50%	nd	nd	50%	nd	25%	33%	nd	0%
Espec. 4	70%	nd	nd	70%	nd	70%	70%	nd	70%
Corte 5	0,0888	nd	nd	0,0888	nd	0,0888	0,0888	nd	0,0888
Sens. 5	0%	nd	nd	25%	nd	25%	0%	nd	0%
Espec. 5	81%	nd	nd	81%	nd	81%	81%	nd	81%
Corte 6	0,135	nd	nd	0,135	nd	0,135	0,135	nd	0,135
Sens. 6	0%	nd	nd	25%	nd	25%	0%	nd	0%
Espec. 6	90%	nd	nd	90%	nd	90%	90%	nd	90%
Cuart. de OR 2	0	nd	nd	0	nd	1,0	>1,0	nd	>0
Valor de p	na	nd	nd	na	nd	1,0	<0,99	nd	<na
IC del 95%	na	nd	nd	na	nd	0,061	>0,062	nd	>na
Cuart. de OR 2	na	nd	nd	na	nd	16	na	nd	na
Cuart. de OR 3	0	nd	nd	2,0	nd	0	>0	nd	>0
Valor de p	na	nd	nd	0,57	nd	na	<na	nd	<na
IC del 95%	na	nd	nd	0,18	nd	na	>na	nd	>na
Cuart. de OR 3	na	nd	nd	23	nd	na	na	nd	na
Cuart. de OR 4	1,0	nd	nd	0,98	nd	2,0	>2,1	nd	>2,1
Valor de p	0,99	nd	nd	0,99	nd	0,57	<0,56	nd	<0,54
IC del 95%	0,062	nd	nd	0,060	nd	0,18	>0,18	nd	>0,19
Cuart. de OR 4	17	nd	nd	16	nd	23	na	nd	na

Molécula de adhesión celular neuronal 1

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	181000	111000	181000	166000	181000	162000
Promedio	186000	154000	186000	177000	186000	163000
D.E.	72800	88700	72800	50000	72800	22700
p (prueba de la t)		0,45		0,76		0,52
Mín.	190	96200	190	125000	190	140000

ES 2 721 907 T3

Máx.	520000	256000	520000	245000	520000	187000
n (muestra)	369	3	369	6	369	4
n (paciente)	201	3	201	6	201	4

sCr sólo	48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	181000	154000
Promedio	186000	154000
D.E.	72400	19300
p (prueba de la t)		0,53
Mín.	190	140000
Máx.	520000	167000
n (muestra)	376	2
n (paciente)	205	12

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	180000	165000	180000	162000
Promedio	183000	164000	183000	162000
D.E.	70100	51300	70100	20600
p (prueba de la t)		0,55		0,68
Mín.	190	111000	190	147000
Máx.	520000	245000	520000	176000
n (muestra)	339	5	339	2
n (paciente)	178	5	178	2

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,35	nd	nd	0,47	nd	0,40	0,38	0,32	0,39
EE	0,17	nd	nd	0,12	nd	0,14	0,15	0,21	0,21
p	0,39	nd	nd	0,79	nd	0,48	0,43	0,40	0,60
nCohorte 1	369	nd	nd	369	nd	339	369	376	339
nCohorte 2	3	nd	nd	6	nd	5	4	2	2
Corte 1	95600	nd	nd	131000	nd	130000	147000	140000	147000
Sens. 1	100%	nd	nd	83%	nd	80%	75%	100%	100%
Espec. 1	7%	nd	nd	20%	nd	22%	28%	24%	30%
Corte 2	95600	nd	nd	131000	nd	130000	140000	140000	147000
Sens. 2	100%	nd	nd	83%	nd	80%	100%	100%	100%
Espec. 2	7%	nd	nd	20%	nd	22%	24%	24%	30%
Corte 3	95600	nd	nd	125000	nd	109000	140000	140000	147000
Sens. 3	100%	nd	nd	100%	nd	100%	100%	100%	100%
Espec. 3	7%	nd	nd	16%	nd	12%	24%	24%	30%
Corte 4	208000	nd	nd	208000	nd	207000	208000	208000	207000
Sens. 4	33%	nd	nd	33%	nd	20%	0%	0%	0%
Espec. 4	70%	nd	nd	70%	nd	70%	70%	70%	70%
Corte 5	229000	nd	nd	229000	nd	228000	229000	229000	228000
Sens. 5	33%	nd	nd	33%	nd	20%	0%	0%	0%
Espec. 5	80%	nd	nd	80%	nd	80%	80%	80%	80%
Corte 6	268000	nd	nd	268000	nd	262000	268000	266000	262000
Sens. 6	0%	nd	nd	0%	nd	0%	0%	0%	0%
Espec. 6	90%	nd	nd	90%	nd	90%	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	0	nd	nd	0	nd	0	>1,0	>0	>0
Valor de p	na	nd	nd	na	nd	na	<0,99	<na	<na
IC del 95%	na	nd	nd	na	nd	na	>0,063	>na	>na
Cuart. de OR 2	na	nd	nd	na	nd	na	na	na	na
Cuart. de	0	nd	nd	1,0	nd	2,0	>2,1	>1,0	>2,1

ES 2 721 907 T3

OR 3									
Valor de p	na	nd	nd	1,0	nd	0,57	<0,56	<0,99	<0,55
IC del 95%	na	nd	nd	0,14	nd	0,18	>0,18	>0,062	>0,18
Cuart. de OR 3	na	nd	nd	7,3	nd	23	na	na	na
Cuart. de OR 4	2,0	nd	nd	1,0	nd	2,0	>1,0	>1,0	>0
Valor de p	0,57	nd	nd	0,99	nd	0,57	<0,99	<0,99	<na
IC del 95%	0,18	nd	nd	0,14	nd	0,18	>0,063	>0,063	>na
Cuart. de OR 4	23	nd	nd	7,3	nd	23	na	na	na

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

sCr o UO	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0313	0,0313	0,0313	0,0271	0,0313	0,0313
Promedio	7,00	1,03	7,00	0,615	7,00	3,95
D.E.	29,0	2,23	29,0	1,44	29,0	7,84
p (prueba de la t)		0,65		0,59		0,83
Mín.	0,0162	0,0228	0,0162	0,0228	0,0162	0,0162
Máx.	292	5,02	292	3,56	292	15,7
n (muestra)	290	5	290	6	290	4
n (paciente)	174	5	174	6	174	4

sCr sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0313	0,0271	0,0313	0,0271	nd	nd
Promedio	6,84	0,0271	6,84	0,0271	nd	nd
D.E.	28,6	0,00598	28,6	0,00598	nd	nd
p (prueba de la t)		0,74		0,74	nd	nd
Mín.	0,0162	0,0228	0,0162	0,0228	nd	nd
Máx.	292	0,0313	292	0,0313	nd	nd
n (muestra)	300	2	300	2	nd	nd
n (paciente)	180	2	180	2	nd	nd

UO sólo	0 h antes de estadio de AKI		24 h antes de estadio de AKI		48 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	nd	nd	0,0313	0,0228	0,0313	0,0313
Promedio	nd	nd	6,81	0,0262	6,81	0,0313
D.E.	nd	nd	29,7	0,00463	29,7	0
p (prueba de la t)	nd	nd		0,61		0,75
Mín.	nd	nd	0,0162	0,0228	0,0162	0,0313
Máx.	nd	nd	292	0,0313	292	0,0313
n (muestra)	nd	nd	271	5	271	2
n (paciente)	nd	nd	158	5	158	2

	0 h antes de estadio de AKI			24 h antes de estadio de AKI			48 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,48	0,40	nd	0,45	0,40	0,37	0,48	nd	0,46
EE	0,13	0,21	nd	0,12	0,21	0,14	0,15	nd	0,21
p	0,89	0,62	nd	0,67	0,62	0,35	0,89	nd	0,86
nCohorte 1	290	300	nd	290	300	271	290	nd	271
nCohorte	5	2	nd	6	2	5	4	nd	2

ES 2 721 907 T3

2									
Corte 1	0,0205	0,0205	nd	0,0205	0,0205	0,0205	0,0269	nd	0,0269
Sens. 1	100%	100%	nd	100%	100%	100%	75%	nd	100%
Espec. 1	23%	23%	nd	23%	23%	23%	42%	nd	41%
Corte 2	0,0205	0,0205	nd	0,0205	0,0205	0,0205	0	nd	0,0269
Sens. 2	100%	100%	nd	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 2	23%	23%	nd	23%	23%	23%	0%	nd	41%
Corte 3	0,0205	0,0205	nd	0,0205	0,0205	0,0205	0	nd	0,0269
Sens. 3	100%	100%	nd	100%	100%	100%	100%	nd	100%
Espec. 3	23%	23%	nd	23%	23%	23%	0%	nd	41%
Corte 4	0,171	0,0943	nd	0,171	0,0943	0,0700	0,171	nd	0,0700
Sens. 4	20%	0%	nd	17%	0%	0%	25%	nd	0%
Espec. 4	70%	70%	nd	70%	70%	70%	70%	nd	70%
Corte 5	3,61	3,61	nd	3,61	3,61	3,32	3,61	nd	3,32
Sens. 5	20%	0%	nd	0%	0%	0%	25%	nd	0%
Espec. 5	81%	80%	nd	81%	80%	80%	81%	nd	80%
Corte 6	14,0	14,0	nd	14,0	14,0	13,4	14,0	nd	13,4
Sens. 6	0%	0%	nd	0%	0%	0%	25%	nd	0%
Espec. 6	90%	90%	nd	90%	90%	90%	90%	nd	90%
Cuart. de OR 2	0	>0	nd	0	>0	>0	0	nd	>0
Valor de p	na	<na	nd	na	<na	<na	na	nd	<na
IC del 95%	na	>na	nd	na	>na	>na	na	nd	>na
Cuart. de OR 2	na	na	nd	na	na	na	na	nd	na
Cuart. de OR 3	4,2	>2,1	nd	5,3	>2,1	>5,4	2,0	nd	>2,1
Valor de p	0,21	<0,56	nd	0,13	<0,56	<0,13	0,57	nd	<0,55
IC del 95%	0,45	>0,18	nd	0,60	>0,18	>0,61	0,18	nd	>0,19
Cuart. de OR 3	38	na	nd	46	na	na	23	nd	na
Cuart. de OR 4	0	>0	nd	0	>0	>0	1,0	nd	>0
Valor de p	na	<na	nd	na	<na	<na	0,99	nd	<na
IC del 95%	na	>na	nd	na	>na	>na	0,062	nd	>na
Cuart. de OR 4	na	na	nd	na	na	na	17	nd	na

Proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88

sCr o UO	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000368	0,000368
Promedio	0,00229	0,000350
D.E.	0,0167	0,000118
p (prueba de la t)		0,84
Mín.	0,000126	0,000224
Máx.	0,194	0,000457
n (muestra)	253	3
n (paciente)	144	3

UO sólo	24 h antes de estadio de AKI	
	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,000245	0,000413
Promedio	0,00239	0,000413
D.E.	0,0171	6,30E-5
p (prueba de la t)		0,87

Mín.	0,000126	0,000368
Máx.	0,194	0,000457
n (muestra)	240	2
n (paciente)	129	2

	24 h antes de estadio de AKI		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,53	nd	0,74
EE	0,17	nd	0,20
p	0,87	nd	0,23
nCohorte 1	253	nd	240
nCohorte 2	3	nd	2
Corte 1	0,000126	nd	0,000296
Sens. 1	100%	nd	100%
Espec. 1	0%	nd	53%
Corte 2	0,000126	nd	0,000296
Sens. 2	100%	nd	100%
Espec. 2	0%	nd	53%
Corte 3	0,000126	nd	0,000296
Sens. 3	100%	nd	100%
Espec. 3	0%	nd	53%
Corte 4	0,000368	nd	0,000368
Sens. 4	33%	nd	50%
Espec. 4	73%	nd	74%
Corte 5	0,000457	nd	0,000457
Sens. 5	0%	nd	0%
Espec. 5	96%	nd	96%
Corte 6	0,000457	nd	0,000457
Sens. 6	0%	nd	0%
Espec. 6	96%	nd	96%
Cuart. de OR 2	1,0	nd	>0
Valor de p	1,0	nd	<na
IC del 95%	0,061	nd	>na
Cuart. de OR 2	16	nd	na
Cuart. de OR 3	0	nd	>2,1
Valor de p	na	nd	<0,56
IC del 95%	na	nd	>0,18
Cuart. de OR 3	na	nd	na
Cuart. de OR 4	1,0	nd	>0
Valor de p	1,0	nd	<na
IC del 95%	0,061	nd	>na
Cuart. de OR 4	16	nd	na

Tabla 11: Comparación de niveles de marcador en muestras de orina en la inclusión recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0 o R dentro del plazo de 48 h) y en muestras de orina en la inclusión recogidas de la cohorte 2 (sujetos que alcanzaron el estadio de RIFLE I o F dentro del plazo de 48 h). Las muestras en la inclusión de pacientes que ya estaban en el estadio de RIFLE I o F se incluyeron en la cohorte 2.

5

Complejo de estromelisinina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,487	10,9	0,487	343	0,237	31,8
Promedio	85,9	135	82,5	295	63,8	151
D.E.	314	197	298	263	303	204
p (prueba de la t)		0,65		0,23		0,44
Mín.	0,237	0,487	0,237	10,9	0,237	0,487
Máx.	1930	530	1930	530	1930	530
n (muestra)	49	9	55	3	41	8
n (paciente)	49	9	55	3	41	8

ES 2 721 907 T3

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,79	0,90	0,82
EE	0,094	0,12	0,094
p	0,0019	7,3E-4	6,2E-4
nCohorte 1	49	55	41
nCohorte 2	9	3	8
Corte 1	0,237	3,84	0,237
Sens. 1	100%	100%	100%
Espec. 1	49%	82%	56%
Corte 2	0,237	3,84	0,237
Sens. 2	100%	100%	100%
Espec. 2	49%	82%	56%
Corte 3	0,237	3,84	0,237
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	49%	82%	56%
Corte 4	0,487	0,487	0,487
Sens. 4	56%	100%	50%
Espec. 4	82%	80%	83%
Corte 5	0,487	0,487	0,487
Sens. 5	56%	100%	50%
Espec. 5	82%	80%	83%
Corte 6	201	201	85,2
Sens. 6	33%	67%	38%
Espec. 6	92%	91%	90%
Cuart. de OR 2	>2,2	>0	>1,1
Valor de p	<0,55	<na	<0,95
IC del 95%	>0,17	>na	>0,061
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	>2,3	>0	>4,0
Valor de p	<0,51	<na	<0,26
IC del 95%	>0,19	>na	>0,35
Cuart. de OR 3	na	na	na
Cuart. de OR 4	>7,0	>3,5	>5,3
Valor de p	<0,097	<0,30	<0,16
IC del 95%	>0,71	>0,32	>0,51
Cuart. de OR 4	na	na	na

Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	257	1300	342	1510	225	1090
Promedio	437	3130	690	3320	449	3360
D.E.	457	4180	1660	3510	484	4460
p (prueba de la t)		5,2E-5		0,015		1,0E-4
Mín.	0,297	250	0,297	1090	0,297	250
Máx.	1870	11800	11800	7360	1870	11800
n (muestra)	46	8	51	3	41	7
n (paciente)	46	8	51	3	41	7

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,85	0,93	0,83
EE	0,090	0,10	0,099
p	1,2E-4	4,4E-5	9,2E-4
nCohorte 1	46	51	41
nCohorte 2	8	3	7
Corte 1	755	1020	755
Sens. 1	75%	100%	71%
Espec. 1	80%	88%	80%
Corte 2	408	1020	408
Sens. 2	88%	100%	86%

ES 2 721 907 T3

Espec. 2	61%	88%	61%
Corte 3	225	1020	225
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	50%	88%	51%
Corte 4	634	660	627
Sens. 4	75%	100%	71%
Espec. 4	72%	71%	71%
Corte 5	755	782	755
Sens. 5	75%	100%	71%
Espec. 5	80%	80%	80%
Corte 6	1020	1150	1020
Sens. 6	62%	67%	57%
Espec. 6	91%	90%	90%
Cuart. de OR 2	>1,0	>0	>1,1
Valor de p	<1,0	<na	<0,95
IC del 95%	>0,056	>na	>0,061
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	>2,4	>0	>2,4
Valor de p	<0,51	<na	<0,50
IC del 95%	>0,19	>na	>0,19
Cuart. de OR 3	na	na	na
Cuart. de OR 4	>7,2	>3,5	>6,0
Valor de p	<0,093	<0,30	<0,14
IC del 95%	>0,72	>0,32	>0,56
Cuart. de OR 4	na	na	na

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0103	0,0197	0,0103	0,0197	0,0103	0,0292
Promedio	0,0179	0,0599	0,0245	0,0223	0,0174	0,0664
D.E.	0,0223	0,115	0,0515	0,0152	0,0233	0,122
p (prueba de la t)		0,020		0,94		0,018
Mín.	0,000123	0,00132	0,000123	0,00862	0,000123	0,00132
Máx.	0,0976	0,365	0,365	0,0388	0,0976	0,365
n (muestra)	49	9	55	3	41	8
n (paciente)	49	9	55	3	41	8

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,67	0,62	0,72
EE	0,11	0,18	0,11
p	0,11	0,49	0,039
nCohorte 1	49	55	41
nCohorte 2	9	3	8
Corte 1	0,00862	0,00454	0,00862
Sens. 1	78%	100%	88%
Espec. 1	41%	33%	46%
Corte 2	0,00454	0,00454	0,00862
Sens. 2	89%	100%	88%
Espec. 2	35%	33%	46%
Corte 3	0,000519	0,00454	0,000519
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	24%	33%	29%
Corte 4	0,0197	0,0211	0,0169
Sens. 4	44%	33%	62%
Espec. 4	71%	71%	71%
Corte 5	0,0296	0,0339	0,0292
Sens. 5	44%	33%	50%
Espec. 5	82%	80%	80%
Corte 6	0,0423	0,0436	0,0388

ES 2 721 907 T3

Sens. 6	22%	0%	38%
Espec. 6	92%	91%	90%
Cuart. de OR 2	3,2	>1,0	>1,1
Valor de p	0,33	<1,0	<0,95
IC del 95%	0,30	>0,057	>0,061
Cuart. de OR 2	36	na	na
Cuart. de OR 3	1,0	>1,1	>4,0
Valor de p	1,0	<0,96	<0,26
IC del 95%	0,056	>0,061	>0,35
Cuart. de OR 3	18	na	na
Cuart. de OR 4	4,7	>1,0	>5,3
Valor de p	0,19	<1,0	<0,16
IC del 95%	0,46	>0,057	>0,51
Cuart. de OR 4	49	na	na

Complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	36,4	527	57,4	527	46,9	561
Promedio	345	4960	853	5570	320	5560
D.E.	585	7200	2700	9040	551	7450
p (prueba de la t)		5,4E-5		0,016		3,4E-5
Mín.	1,15	1,15	1,15	171	1,15	1,15
Máx.	2270	16000	16000	16000	2270	16000
n (muestra)	45	9	51	3	40	8
n (paciente)	45	9	51	3	40	8

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,67	0,78	0,68
EE	0,11	0,16	0,11
p	0,10	0,081	0,11
nCohorte 1	45	51	40
nCohorte 2	9	3	8
Corte 1	158	158	234
Sens. 1	78%	100%	75%
Espec. 1	64%	61%	72%
Corte 2	0	158	0
Sens. 2	100%	100%	100%
Espec. 2	0%	61%	0%
Corte 3	0	158	0
Sens. 3	100%	100%	100%
Espec. 3	0%	61%	0%
Corte 4	234	378	189
Sens. 4	67%	67%	75%
Espec. 4	71%	71%	70%
Corte 5	656	660	419
Sens. 5	33%	33%	62%
Espec. 5	80%	80%	80%
Corte 6	1380	1450	1120
Sens. 6	33%	33%	38%
Espec. 6	91%	90%	90%
Cuart. de OR 2	0	>0	0
Valor de p	na	<na	na
IC del 95%	na	>na	na
Cuart. de OR 2	na	na	na
Cuart. de OR 3	1,6	>2,4	1,0
Valor de p	0,62	<0,51	1,0
IC del 95%	0,23	>0,19	0,12
Cuart. de OR 3	12	na	8,6
Cuart. de OR 4	2,2	>1,0	2,5

ES 2 721 907 T3

Valor de p	0,42	<1,0	0,35
IC del 95%	0,33	>0,056	0,36
Cuart. de OR 4	15	na	17

Molécula de adhesión celular neuronal 1

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	2440	3710	2670	4860	2490	3900
Promedio	3050	5520	3340	7980	3120	5680
D.E.	2340	7260	3480	8950	2140	7560
p (prueba de la t)		5,1E-8		3,7E-7		4,7E-7
Mín.	6,83	138	6,83	171	173	138
Máx.	22000	55700	55700	31700	15500	55700
n (muestra)	380	91	448	19	297	79
n (paciente)	380	91	448	19	297	79

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,65	0,68	0,64
EE	0,034	0,069	0,037
p	1,8E-5	0,011	1,2E-4
nCohorte 1	380	448	297
nCohorte 2	91	19	79
Corte 1	2670	2850	2670
Sens. 1	70%	74%	71%
Espec. 1	54%	55%	53%
Corte 2	2130	2200	2080
Sens. 2	80%	84%	81%
Espec. 2	42%	42%	39%
Corte 3	1210	1230	1110
Sens. 3	90%	95%	91%
Espec. 3	19%	19%	14%
Corte 4	3740	3910	3910
Sens. 4	49%	53%	49%
Espec. 4	70%	70%	70%
Corte 5	4550	4730	4750
Sens. 5	34%	53%	34%
Espec. 5	80%	80%	80%
Corte 6	5740	6280	6040
Sens. 6	23%	32%	24%
Espec. 6	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	1,3	0,66	1,5
Valor de p	0,57	0,65	0,30
IC del 95%	0,57	0,11	0,68
Cuart. de OR 2	2,7	4,0	3,5
Cuart. de OR 3	2,5	1,3	2,6
Valor de p	0,013	0,71	0,017
IC del 95%	1,2	0,29	1,2
Cuart. de OR 3	5,1	6,1	5,7
Cuart. de OR 4	3,2	3,5	3,2
Valor de p	0,0010	0,061	0,0030
IC del 95%	1,6	0,94	1,5
Cuart. de OR 4	6,5	13	6,9

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0257	0,0269	0,0257	0,0271	0,0257	0,0285
Promedio	2,34	4,96	2,69	6,59	2,28	5,68
D.E.	9,11	19,8	11,1	25,2	9,37	21,4

p (prueba de la t)		0,064		0,16		0,040
Mín.	0,0110	0,0110	0,0110	0,0110	0,0110	0,0139
Máx.	83,5	134	134	113	83,5	134
n (muestra)	370	89	435	20	291	76
n (paciente)	370	89	435	20	291	76

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,58	0,56	0,58
EE	0,035	0,068	0,038
p	0,015	0,37	0,024
nCohorte 1	370	435	291
nCohorte 2	89	20	76
Corte 1	0,0239	0,0239	0,0239
Sens. 1	80%	70%	79%
Espec. 1	46%	44%	42%
Corte 2	0,0237	0,0239	0,0237
Sens. 2	85%	85%	86%
Espec. 2	43%	42%	40%
Corte 3	0,0217	0,0217	0,0227
Sens. 3	93%	90%	91%
Espec. 3	34%	29%	35%
Corte 4	0,0439	0,0410	0,0439
Sens. 4	21%	30%	22%
Espec. 4	74%	70%	75%
Corte 5	0,0597	0,0597	0,0526
Sens. 5	20%	30%	22%
Espec. 5	82%	82%	81%
Corte 6	4,27	4,75	3,36
Sens. 6	13%	10%	17%
Espec. 6	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	7,6	4,2	12
Valor de p	1,5E-5	0,074	1,1E-5
IC del 95%	3,0	0,87	3,9
Cuart. de OR 2	19	20	35
Cuart. de OR 3	6,4	2,0	7,2
Valor de p	8,4E-5	0,42	4,6E-4
IC del 95%	2,5	0,36	2,4
Cuart. de OR 3	16	11	22
Cuart. de OR 4	3,6	3,1	4,9
Valor de p	0,0094	0,17	0,0057
IC del 95%	1,4	0,61	1,6
Cuart. de OR 4	9,3	16	15

Tabla 12: Comparación de niveles de marcador en muestras con EDTA en la inclusión recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no presentaron progresión más allá del estadio de RIFLE 0 o R dentro del plazo de 48 h) y en muestras con EDTA en la inclusión recogidas de la cohorte 2 (sujetos que alcanzan el estadio de RIFLE I o F dentro del plazo de 48 h). Las muestras en la inclusión de pacientes que ya estaban en el estadio I o F se incluyeron en la cohorte 2.

5

Proteína de 70 kDa de choque térmico 1

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	905	1080	nd	nd	949	1080
Promedio	1300	1080	nd	nd	1200	1080
D.E.	1610	642	nd	nd	1150	642
p (prueba de la t)		0,70	nd	nd		0,77
Mín.	4,58	261	nd	nd	4,58	261
Máx.	9150	2280	nd	nd	4430	2280
n (muestra)	46	9	nd	nd	40	9
n (paciente)	46	9	nd	nd	40	9

ES 2 721 907 T3

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,56	nd	0,54
EE	0,11	nd	0,11
p	0,60	nd	0,73
nCohorte 1	46	nd	40
nCohorte 2	9	nd	9
Corte 1	705	nd	618
Sens. 1	78%	nd	78%
Espec. 1	48%	nd	45%
Corte 2	297	nd	297
Sens. 2	89%	nd	89%
Espec. 2	28%	nd	28%
Corte 3	252	nd	252
Sens. 3	100%	nd	100%
Espec. 3	24%	nd	22%
Corte 4	1370	nd	1370
Sens. 4	33%	nd	33%
Espec. 4	72%	nd	70%
Corte 5	1970	nd	1970
Sens. 5	11%	nd	11%
Espec. 5	80%	nd	80%
Corte 6	3400	nd	3300
Sens. 6	0%	nd	0%
Espec. 6	91%	nd	90%
Cuart. de OR 2	3,3	nd	3,7
Valor de p	0,33	nd	0,29
IC del 95%	0,29	nd	0,32
Cuart. de OR 2	36	nd	42
Cuart. de OR 3	3,3	nd	3,7
Valor de p	0,33	nd	0,29
IC del 95%	0,29	nd	0,32
Cuart. de OR 3	36	nd	42
Cuart. de OR 4	2,0	nd	2,0
Valor de p	0,59	nd	0,59
IC del 95%	0,16	nd	0,16
Cuart. de OR 4	25	nd	25

Receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0458	0,0656	0,0498	0,0283	0,0514	0,0619
Promedio	0,465	1,16	0,412	3,91	0,540	0,0941
D.E.	2,58	4,56	2,38	8,68	2,79	0,133
p (prueba de la t)		0,40		0,013		0,54
Mín.	0,000208	0,000172	0,000172	0,00927	0,000208	0,000172
Máx.	20,5	19,4	20,5	19,4	20,5	0,543
n (muestra)	68	18	80	5	58	15
n (paciente)	68	18	80	5	58	15

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,57	0,43	0,53
EE	0,078	0,14	0,085
p	0,39	0,62	0,70
nCohorte 1	68	80	58
nCohorte 2	18	5	15
Corte 1	0,0373	0,0134	0,0373
Sens. 1	72%	80%	73%
Espec. 1	41%	12%	36%

ES 2 721 907 T3

Corte 2	0,0134	0,0134	0,0258
Sens. 2	83%	80%	80%
Espec. 2	12%	12%	26%
Corte 3	0,000208	0,00497	0,000208
Sens. 3	94%	100%	93%
Espec. 3	3%	9%	2%
Corte 4	0,0668	0,0766	0,0766
Sens. 4	50%	20%	40%
Espec. 4	71%	70%	71%
Corte 5	0,0839	0,0839	0,0839
Sens. 5	33%	20%	33%
Espec. 5	84%	80%	83%
Corte 6	0,139	0,139	0,167
Sens. 6	17%	20%	7%
Espec. 6	91%	90%	91%
Cuart. de OR 2	0,94	1,0	1,4
Valor de p	0,94	0,97	0,67
IC del 95%	0,20	0,061	0,27
Cuart. de OR 2	4,4	18	7,5
Cuart. de OR 3	1,0	1,0	1,0
Valor de p	1,0	0,97	1,0
IC del 95%	0,21	0,061	0,17
Cuart. de OR 3	4,7	18	5,8
Cuart. de OR 4	1,6	2,2	1,8
Valor de p	0,53	0,53	0,48
IC del 95%	0,38	0,19	0,36
Cuart. de OR 4	6,7	26	8,9

Molécula de adhesión celular neuronal 1

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	183000	162000	179000	147000	181000	162000
Promedio	186000	154000	180000	158000	184000	152000
D.E.	73200	64800	73400	55400	68800	65200
p (prueba de la t)		0,034		0,56		0,036
Mín.	791	190	190	111000	791	190
Máx.	494000	331000	494000	230000	461000	331000
n (muestra)	111	28	134	4	100	26
n (paciente)	111	28	134	4	100	26

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,35	0,40	0,35
EE	0,061	0,15	0,064
p	0,018	0,52	0,018
nCohorte 1	111	134	100
nCohorte 2	28	4	26
Corte 1	111000	114000	109000
Sens. 1	71%	75%	73%
Espec. 1	13%	18%	12%
Corte 2	93300	109000	93300
Sens. 2	82%	100%	81%
Espec. 2	8%	15%	8%
Corte 3	79400	109000	79400
Sens. 3	93%	100%	92%
Espec. 3	5%	15%	5%
Corte 4	214000	208000	214000
Sens. 4	14%	25%	12%
Espec. 4	70%	70%	70%
Corte 5	229000	228000	229000
Sens. 5	11%	25%	8%

ES 2 721 907 T3

Espec. 5	80%	81%	80%
Corte 6	268000	265000	265000
Sens. 6	4%	0%	4%
Espec. 6	90%	90%	90%
Cuart. de OR 2	1,3	0	1,9
Valor de p	0,72	na	0,43
IC del 95%	0,32	na	0,40
Cuart. de OR 2	5,3	na	8,6
Cuart. de OR 3	2,3	1,0	3,2
Valor de p	0,21	1,0	0,11
IC del 95%	0,62	0,060	0,77
Cuart. de OR 3	8,5	17	14
Cuart. de OR 4	3,7	2,1	4,6
Valor de p	0,042	0,55	0,033
IC del 95%	1,0	0,18	1,1
Cuart. de OR 4	13	25	19

Miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral

	sCr o UO		sCr sólo		UO sólo	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
Mediana	0,0247	0,0276	0,0247	0,0313	0,0313	0,0276
Promedio	10,2	2,74	8,59	7,70	11,1	1,20
D.E.	28,2	9,26	25,9	16,7	29,3	3,76
p (prueba de la t)		0,19		0,93		0,12
Mín.	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162	0,0162
Máx.	172	44,8	172	44,8	172	15,7
n (muestra)	85	26	103	7	78	22
n (paciente)	85	26	103	7	78	22

	En la inclusión		
	sCr o UO	sCr sólo	UO sólo
AUC	0,47	0,53	0,46
EE	0,065	0,11	0,071
p	0,70	0,82	0,60
nCohorte 1	85	103	78
nCohorte 2	26	7	22
Corte 1	0,0197	0,0197	0,0197
Sens. 1	81%	86%	82%
Espec. 1	21%	21%	21%
Corte 2	0,0197	0,0197	0,0197
Sens. 2	81%	86%	82%
Espec. 2	21%	21%	21%
Corte 3	0	0	0,0162
Sens. 3	100%	100%	91%
Espec. 3	0%	0%	9%
Corte 4	0,0317	0,0317	0,0700
Sens. 4	19%	29%	18%
Espec. 4	71%	73%	71%
Corte 5	2,48	1,46	4,64
Sens. 5	12%	29%	9%
Espec. 5	80%	81%	81%
Corte 6	33,1	25,8	43,5
Sens. 6	4%	14%	0%
Espec. 6	91%	90%	91%
Cuart. de OR 2	2,8	2,0	2,9
Valor de p	0,12	0,58	0,17
IC del 95%	0,76	0,17	0,64
Cuart. de OR 2	11	23	13
Cuart. de OR 3	2,4	2,1	1,8
Valor de p	0,20	0,56	0,44
IC del 95%	0,63	0,18	0,39

ES 2 721 907 T3

Cuart. de OR 3	9,2	24	8,7
Cuart. de OR 4	1,4	2,0	2,9
Valor de p	0,67	0,58	0,17
IC del 95%	0,32	0,17	0,64
Cuart. de OR 4	5,7	23	13

Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de realizaciones preferidas y son a modo de ejemplo.

5 Por tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento cualquiera de los términos “que comprende”, “que consiste esencialmente en” y “que consiste en” pueden sustituirse por cualquiera de los otros dos términos.

REIVINDICACIONES

1. Método para evaluar el estado renal en un sujeto, que comprende:
 - realizar un ensayo configurado para detectar complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 en una muestra de líquido corporal obtenida del sujeto para proporcionar un resultado de ensayo; y
 - 5 correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con el estado renal del sujeto,
 - en el que la etapa de correlación comprende comparar un resultado de ensayo en forma de la concentración de complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 con un umbral predeterminado seleccionado para ser indicativo de la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal o la probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal.
- 10 2. Método según la reivindicación 1, en el que dicha etapa de correlación comprende correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con uno o más de estratificación de riesgo, diagnóstico, estadificación, pronóstico, clasificación y monitorización del estado renal del sujeto.
3. Método según la reivindicación 1, en el que dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal al sujeto basándose en el/los resultado(s) de ensayo.
- 15 4. Método según la reivindicación 3, en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una lesión futura de la función renal, función renal reducida futura, mejora futura de la función renal e insuficiencia renal aguda futura (ARF).
5. Método según una de las reivindicaciones 1-4, en el que dichos resultados de ensayo comprenden una concentración medida de complejo de estromelisin-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 y al menos 1, 2, 3 ó 4 de:
 - 20 una concentración medida de proteína de 70 kDa de choque térmico 1,
 - una concentración medida de complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina,
 - una concentración medida de complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2,
 - 25 una concentración medida de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1,
 - una concentración medida de proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide MyD88,
 - una concentración medida de molécula de adhesión celular neuronal, y
 - una concentración medida de miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral.
- 30 6. Método según la reivindicación 3, en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden un desenlace clínico relacionado con una lesión renal padecida por el sujeto, o en el que la probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal es que es más o menos probable que se produzca un acontecimiento de interés dentro del plazo de 30 días desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal del sujeto.
- 35 7. Método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que se combina una pluralidad de resultados de ensayo usando una función que convierte la pluralidad de resultados de ensayo en un único resultado compuesto, o
 - en el que el sujeto se selecciona para la evaluación del estado renal basándose en la existencia previa en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos para ARF prerrenal, renal intrínseca o posrenal, o
 - en el que el sujeto se selecciona para la evaluación del estado renal basándose 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 en suero por encima del intervalo normal, septicemia, lesión de la función renal, función renal reducida o ARF, o basándose en someterse o haberse sometido a cirugía vascular mayor, derivación de arterias coronarias u otra cirugía cardíaca, o basándose en la exposición a AINE, ciclosporinas, tacrolimus,
 - 40 aminoglicósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato,
 - 45 agentes de contraste radiopacos o estreptozotocina, o
 - en el que dicha etapa de correlación comprende asignar un diagnóstico de la aparición o no aparición de uno o más de una lesión de la función renal, función renal reducida o ARF al sujeto basándose en el/los resultado(s) de ensayo, o
 - en el que dicha etapa de correlación comprende evaluar si la función renal está o no mejorando o empeorando

- en un sujeto que ha padecido una lesión de la función renal, función renal reducida o ARF basándose en el/los resultado(s) de ensayo, o
- en el que dicho método es un método de diagnóstico de la aparición o no aparición de una lesión de la función renal en dicho sujeto, o
- 5 en el que dicho método es un método de diagnóstico de la aparición o no aparición de función renal reducida en dicho sujeto, o
- en el que dicho método es un método de diagnóstico de la aparición o no aparición de insuficiencia renal aguda en dicho sujeto, o
- 10 en el que dicho método es un método de diagnóstico de la aparición o no aparición de necesidad de terapia renal sustitutiva en dicho sujeto, o
- en el que dicho método es un método de diagnóstico de la aparición o no aparición de necesidad de trasplante renal en dicho sujeto, o
- en el que dicho método es un método de asignar un riesgo de la aparición o no aparición futura de una lesión de la función renal en dicho sujeto, o
- 15 en el que dicho método es un método de asignar un riesgo de la aparición o no aparición futura de función renal reducida en dicho sujeto, o
- en el que dicho método es un método de asignar un riesgo de la aparición o no aparición futura de insuficiencia renal aguda en dicho sujeto, o
- 20 en el que dicho método es un método de asignar un riesgo de la aparición o no aparición futura de necesidad de terapia renal sustitutiva en dicho sujeto, o
- en el que dicho método es un método de asignar un riesgo de la aparición o no aparición futura de necesidad de trasplante renal en dicho sujeto, o
- 25 en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una lesión futura de la función renal, función renal reducida futura, mejora futura de la función renal e insuficiencia renal aguda futura (ARF) dentro del plazo de 72 horas desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una lesión futura de la función renal, función renal reducida futura, mejora futura de la función renal e insuficiencia renal aguda futura (ARF) dentro del plazo de 48 horas desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 30 en el que dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden uno o más de una lesión futura de la función renal, función renal reducida futura, mejora futura de la función renal e insuficiencia renal aguda futura (ARF) dentro del plazo de 24 horas desde el momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 35 en el que el sujeto está en estadio 0 o R de RIFLE.
8. Método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto está en estadio 0, R o I de RIFLE, y dicha etapa de correlación comprende asignar una probabilidad de que el sujeto alcance un estadio F de RIFLE dentro del plazo de 72 horas, 48 horas o 24 horas.
9. Método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto no tiene insuficiencia renal aguda, o
- 40 en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- en el que el sujeto tiene una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h a lo largo de las 6 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 45 en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- en el que el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h a lo largo de las 6 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, y (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene
- 50

- la muestra de líquido corporal, o
- en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 5 en el que el sujeto tiene una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h a lo largo de las 6 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 10 en el que el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 1,5 veces o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h a lo largo de las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, y (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 15 en el que dicha etapa de correlación comprende asignar uno o más de: una probabilidad de que dentro del plazo de 72 horas el sujeto (i) experimentará un aumento de 1,5 veces o más de la creatinina en suero, (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h a lo largo de un periodo de 6 horas, o (iii) experimentará un aumento de 0,3 mg/dl o más de la creatinina en suero.
10. Método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 2 veces o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 20 en el que el sujeto tiene una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h a lo largo de las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 25 en el que el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 2 veces o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, (ii) tiene una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h a lo largo de las 2 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, y (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 30 en el que el sujeto no ha experimentado un aumento de 3 veces o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 35 en el que el sujeto tiene una diuresis de al menos 0,3 ml/kg/h a lo largo de las 24 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o anuria a lo largo de las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o (iii) no ha experimentado un aumento de 0,3 mg/dl o más de la creatinina en suero con respecto a un valor de nivel inicial determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de líquido corporal, o
- 40 en el que dicha etapa de correlación comprende asignar uno o más de: una probabilidad de que dentro del plazo de 72 horas el sujeto (i) experimentará un aumento de 2 veces o más de la creatinina en suero, (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h a lo largo de un periodo de 12 horas, o (iii) experimentará un aumento de 0,3 mg/dl o más de la creatinina en suero.
- 45 11. Método según una de las reivindicaciones 1-5, en el que dicha etapa de correlación comprende asignar uno o más de: una probabilidad de que dentro del plazo de 72 horas el sujeto (i) experimentará un aumento de 3 veces o más de la creatinina en suero, o (ii) tendrá una diuresis de menos de 0,3 ml/kg/h a lo largo de un periodo de 24 horas o anuria a lo largo de un periodo de 12 horas.
12. Método según una de las reivindicaciones 1-11, en el que la muestra de líquido corporal es una muestra de orina.
- 50 13. Uso de complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 para la evaluación de lesión renal, o uso de complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 para la evaluación de lesión renal aguda, comprendiendo el uso comparar una concentración medida de complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 con un umbral predeterminado seleccionado para ser indicativo de la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal o la probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal.

14. Método según la reivindicación 1 que comprende usar un kit, que comprende:

5 reactivos para realizar uno o más ensayos configurados para detectar complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 y opcionalmente uno o más marcadores de lesión renal seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral.

15. Método según la reivindicación 1, que comprende:

10 realizar un ensayo configurado para detectar complejo de estromelisina-1:inhibidor de metaloproteinasa 2 y realizar uno o más ensayos configurados para detectar uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en proteína de 70 kDa de choque térmico 1, complejo de elastasa de neutrófilos alfa-1-antitripsina, complejo de colagenasa de tipo IV de 72 kDa:inhibidor de metaloproteinasa 2, receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide MyD88, molécula de adhesión celular neuronal y miembro 10 de la superfamilia de ligandos de factor de necrosis tumoral en una muestra de
15 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.