

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 967**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/68** (2006.01)

**G01N 33/74** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2016 PCT/EP2016/074206**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017 WO17060525**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2016 E 16778831 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3359966**

54 Título: **IGFBP7 para la predicción del riesgo de LRA cuando se mide antes de una intervención quirúrgica**

30 Prioridad:

**08.10.2015 EP 15188859**

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

**23.07.2020**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HORSCH, ANDREA;  
KLAPPERICH, BIRGIT;  
BLOCK, DIRK;  
ENGEL, ALFRED;  
KARL, JOHANN;  
KIENTSCH-ENGEL, ROSEMARIE;  
MANUILOVA, EKATERINA;  
RABE, CHRISTINA;  
RUTZ, SANDRA;  
SOUKUPOVA, MONIKA;  
WIENHUES-THELEN, URSULA-HENRIKE;  
KASTNER, PETER y  
KAISER, ANNA EDELGARD**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 774 967 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

IGFBP7 para la predicción del riesgo de LRA cuando se mide antes de una intervención quirúrgica

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste. El procedimiento se basa en la determinación del nivel del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) en una muestra de líquido corporal obtenida del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico o antes de dicha administración de un medio de contraste.
- 10 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) basándose en la determinación de la cantidad del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) y la cistatina C en una muestra de líquido corporal obtenida del paciente.
- 15 La lesión renal representa un trastorno complejo que se produce en una amplia variedad de entornos clínicos, a menudo con complicaciones graves y mortales. Las enfermedades renales se clasifican en términos generales como enfermedad renal crónica (ERC) y formas agudas de lesión renal. La ERC es una enfermedad crónica a menudo resultante de enfermedades como diabetes, nefropatía, hipertensión y
- 20 cardiovascularpatías.
- Las formas agudas de lesión renal como la lesión renal aguda (LRA) se pueden producir en los individuos después de un acontecimiento agudo como un accidente, una quemadura o un traumatismo. La lesión renal también es una complicación importante después de una intervención quirúrgica o después de la administración de un medio de contraste. La lesión renal aguda (LRA) después de una intervención cardíaca
- 25 confiere un riesgo significativamente incrementado de mortalidad.
- En todo el mundo se administran más de 80 millones de dosis de medios de contraste yodados cada año, por ejemplo, para angiografía o tomografía computarizada, que corresponden aproximadamente a 8 millones de litros. Este es uno de los mayores volúmenes de medicamentos usados. La lesión renal aguda inducida por
- 30 medio de contraste sigue siendo una de las complicaciones clínicamente más importantes asociadas a la administración de medios de contraste.
- La aparición de LRA después de una intervención cardíaca se asocia de forma independiente a una importante morbimortalidad a corto y largo plazo. Hasta el 30 % de los pacientes que se someten a una intervención cardíaca presentan LRA, y hasta el 3 % de los pacientes requiere diálisis (Vives y cols., Cardiac surgery-associated acute kidney injury. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 18 [2014] 637-645).
- 35 El riesgo de LRA se puede reducir en pacientes de riesgo, por ejemplo, mediante un cuidadoso balance hídrico antes, durante y después de la intervención, evitando temperaturas bajas de perfusión de la circulación extracorpórea (Kourliouros y cols.) o evitando o suspendiendo fármacos potencialmente nefrotóxicos antes de la intervención (Song y cols., American Journal of Nephrology 2009, 30:25). Las estrategias preoperatorias para prevenir la LRA después de una intervención cardíaca incluyen posponer la intervención para permitir una recuperación renal adecuada después de una lesión, una estratificación cuidadosa del riesgo y el uso de procedimientos menos invasivos. Las estrategias intraoperatorias para
- 40 prevenir la LRA después de una intervención cardíaca incluyen la optimización hemodinámica con el uso de apoyo inotrópico y transfusión de sangre a demanda (Coleman y cols., 2011, Curr Opin Anesthesiol 24:70-76)
- La LRA puede dar lugar a una serie de complicaciones, que incluyen acidosis metabólica, niveles altos de potasio, uremia, cambios en el balance hídrico corporal y efectos en otros aparatos y sistemas. El manejo de la LRA incluye tratamiento sintomático, tal como un tratamiento sustitutivo de la función renal, así como el tratamiento del trastorno subyacente. Los cambios en el balance hídrico pueden dar como resultado insuficiencia cardíaca (o pueden empeorar la insuficiencia cardíaca). Es más, puede afectar a otros aparatos y sistemas. En casos graves de lesión renal, puede ser necesario un tratamiento sustitutivo de la función renal (que incluye, por ejemplo, hemodiálisis o trasplante renal). Además, la LRA se asocia con un
- 50 incremento de la mortalidad, mayor coste y una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en el hospital.
- Hasta ahora, la lesión renal aguda se diagnostica predominantemente mediante la evaluación del nivel de creatinina sérica y la diuresis. Un incremento absoluto de la concentración de creatinina sérica (CrS) mayor o igual a 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) desde el valor de referencia en 48 horas, o un incremento de más del 50 por
- 60 ciento de la creatinina sérica, en un período de 7 días, o una diuresis de menos de 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas es indicativo para el diagnóstico de lesión renal aguda. El marcador, sin embargo, solo tiene un valor pronóstico limitado. Además, el marcador es inútil para diferenciar la LRA de la ERC cuando se mide solo una vez. Los cambios de la CrS requieren varias horas o días antes de que alcancen una situación de equilibrio después de una lesión renal. Por tanto, la CrS es un marcador tardío e inespecífico para definir la
- 65 LRA.

El conocimiento de los factores de riesgo es importante, en particular en pacientes hospitalizados. Aquí se debe evaluar la predisposición antes de determinadas medidas, tales como una intervención quirúrgica o la administración de agentes nefrotóxicos tales como los agentes de contraste (KDIGO, *Kidney International Supplements* [2012] 2,69-88). El riesgo de LRA se puede evaluar de acuerdo con puntuaciones clínicas basadas en variables clínicas e incluyendo la CrS (Huen S. Parikh C R, *Predicting Acute Kidney Injury Following cardiac Surgery: A Systematic Review*, *Ann Thorac Surg*.2012; 93[1] 337-347).

Haase-Fielitz y cols. revisan la utilidad de las mediciones de la NGAL en plasma y orina para la predicción de la LRA en seres humanos (*Annals of Clinical Biochemistry*, 2014, Vol. 51[3] 335-351).

Matsui y cols. divulgan que la L-FABP urinaria es un biomarcador útil para la detección precoz de la LRA y para la predicción de la aparición de la LRA (*Circ J* 2012; 76:213 - 220).

Meersch y cols. investigaron si el [TIMP-2]\*[IGFBP7] urinario (comercializado como Nephrocheck®) podría predecir la recuperación renal de la LRA antes del alta hospitalaria (*PLoS ONE* 9[3]: e93460. doi:10.1371/journal.pone.0093460). De acuerdo con Meersch, no se observó que el TIMP2 y la IGFBP7 urinarios fueran adecuados para predecir la lesión renal aguda y la recuperación renal antes de una intervención quirúrgica.

En el documento WO 2010/043037 se describe la IGFBP7 como un biomarcador para el cáncer.

En el documento EP 2 666 872 A1 se divulgan diversos marcadores para el diagnóstico y el pronóstico de la lesión renal y la insuficiencia renal. Uno de los marcadores divulgados es la IGFBP7. El marcador se puede determinar en un líquido corporal tal como la orina o el plasma. Los ejemplos 1 y 2 tratan de la LRA después de la administración de un medio de contraste y después de la intervención quirúrgica, respectivamente.

Motiwala y cols. divulgan la IGFBP7 como un marcador para predecir los desenlaces de la insuficiencia cardíaca crónica (*J. of Cardiovasc. Trans. Res.* DOI 10.1007/s12265-013-9522-8). No se proporciona información sobre la LRA futura.

Gandhi y cols. divulgan la IGFBP7 como un biomarcador pronóstico para la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida (*Am J Cardiol* 2014; 114:1543e1549).

Existe una gran necesidad de identificar a las personas con riesgo de LRA antes de una intervención quirúrgica o antes de la administración de un medio de contraste para evitar los factores de riesgo que pueden dar lugar a la precipitación de una lesión renal aguda. Es más, en estas personas está indicado un seguimiento cuidadoso de la función renal después de la intervención quirúrgica o después de la administración de un medio de contraste.

En consecuencia, el problema técnico subyacente a la presente invención se podría considerar como la disposición de medios y procedimientos para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal después de un procedimiento quirúrgico. El problema se resuelve mediante los modos de realización de la presente invención descritos en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva a continuación.

De forma ventajosa, en el contexto de los estudios subyacentes a la presente invención se demostró que la IGFBP7 es un biomarcador fiable para predecir el riesgo intra o posoperatorio de que un paciente sufra una LRA en una muestra de sangre, suero o plasma que se ha obtenido del paciente antes de un procedimiento quirúrgico. Por tanto, el biomarcador proporciona información valiosa y, por tanto, una base para las decisiones de tratamiento en un momento temprano.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico o que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico o antes de dicha administración de un medio de contraste, y

(b) comparar la cantidad determinada de dicho biomarcador con una referencia.

Preferentemente, el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste se predice llevando a cabo la etapa adicional de c) predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda durante o después

de un procedimiento quirúrgico o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste basándose en el resultado de la comparación llevada a cabo en la etapa b).

5 En un modo de realización preferente se predice el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico. En este caso, la cantidad del biomarcador como se indica en la etapa (a) se determina en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico.

10 En consecuencia, la presente invención se refiere en particular a un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

15 (a) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico, y

(b) comparar la cantidad determinada de dicho biomarcador con una referencia.

20 En un modo de realización preferente, se predice el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste. En este caso, la cantidad del biomarcador como se indica en la etapa (a) se determina en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicha administración de dicho medio de contraste.

25 En consecuencia, la presente invención se refiere a un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

30 (a) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicha administración de un medio de contraste, y

(b) comparar la cantidad determinada de dicho biomarcador con una referencia.

35 El procedimiento de la presente invención, preferentemente, es un procedimiento *ex vivo* o *in vitro*. Es más, puede comprender etapas además de las mencionadas de forma explícita anteriormente. Por ejemplo, otras etapas se pueden referir a pretratamientos de muestras o evaluación de los resultados obtenidos por el procedimiento. El procedimiento se puede llevar a cabo manualmente o asistido por automatización. Preferentemente, las etapas (a), (b) y/o (c) pueden estar total o parcialmente asistidas por automatización, por ejemplo, mediante un equipo robótico y sensorial adecuado para la determinación de la etapa (a) o una comparación y/o predicción implementada por ordenador basadas en dicha comparación de la etapa (b).

40 El término "predecir el riesgo", como se usa en el presente documento, se refiere a evaluar la probabilidad de acuerdo con la cual un paciente sufrirá una lesión renal aguda i) durante o dentro de un determinado intervalo pronóstico después de un procedimiento quirúrgico o ii) dentro de un determinado intervalo pronóstico después de la administración de un medio de contraste. El término se refiere preferentemente a predecir si existe o no un riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste. La predicción real puede comprender otras etapas tales como la confirmación de la predicción. Por tanto, el término "predecir" en el contexto de la presente invención engloba preferentemente ayudar al médico a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda

50 Un paciente que corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste preferentemente tiene un riesgo elevado en comparación con el riesgo promedio (de sufrir una lesión renal aguda i. durante o después de un procedimiento quirúrgico, o ii. después de la administración de un medio de contraste) en una población de pacientes. Un paciente que no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste preferentemente tiene un riesgo reducido en comparación con el riesgo promedio (de sufrir una lesión renal aguda i. durante o después de un procedimiento quirúrgico, o ii. después de la administración de un medio de contraste) en una población de pacientes. Como se entenderá por los expertos en la técnica, una evaluación de este tipo, normalmente, no pretende ser correcta para un 100 % de los pacientes que se van a investigar. El término, sin embargo, requiere que se pueda hacer una predicción para una parte estadísticamente significativa de los pacientes de una manera apropiada y correcta. El experto en la técnica puede determinar sin experimentación indebida si una parte es estadísticamente significativa usando diversos instrumentos de evaluación estadística bien conocidas, por ejemplo, determinación de intervalos de confianza, determinación del valor de p, prueba de la t de Student, prueba de Mann-Whitney, etc. Se encuentran detalles en Dowdy y Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, Nueva York 1983. Los intervalos de confianza preferentes son de al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 %. Los valores de p son,

preferentemente, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 o 0,0001. Preferentemente, la probabilidad prevista por la presente invención permite que la predicción de un riesgo elevado, promedio o disminuido sea correcta para al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 % o al menos un 90 % de los pacientes de una cohorte o población dada.

5

El término "predecir el riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico", como se usa en el presente documento, significa que el paciente que se va a analizar por el procedimiento de la presente invención se asigna al grupo de pacientes que corren riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o al grupo de pacientes que no corren riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico. El término "predecir el riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste", como se usa en el presente documento, significa que el paciente que se va a analizar por el procedimiento de la presente invención se asigna al grupo de pacientes que corren riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste, o al grupo de pacientes que no corren riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste. Un riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste) como se indica de acuerdo con la presente invención, preferentemente, significa que el riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste) se incrementa (dentro del intervalo pronóstico). Preferentemente, dicho riesgo se incrementa en comparación con el riesgo promedio en una cohorte de pacientes (es decir, en un grupo de pacientes que se someterán a un procedimiento quirúrgico, o en un grupo de pacientes que recibirán un medio de contraste). Si un paciente no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste) como se indica de acuerdo con la presente invención, preferentemente, el riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste) será reducido (dentro del intervalo pronóstico). Preferentemente, dicho riesgo es reducido en comparación con el riesgo promedio en una cohorte de pacientes (es decir, un grupo de pacientes que se someterán a un procedimiento quirúrgico, o en un grupo de pacientes un grupo de pacientes que recibirán un medio de contraste). Se debe entender que un paciente que no corre riesgo de LRA como se define en el presente documento puede, sin embargo, padecer LRA. Sin embargo, el riesgo es relativamente bajo, en particular en comparación con un paciente que corre riesgo.

10

15

20

25

30

Un paciente que corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico tiene preferentemente un riesgo del 25 % o mayor, o, más preferentemente del 30 % o mayor, lo más preferentemente del 35 % o mayor de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, preferentemente, dentro de un intervalo pronóstico de una semana después del procedimiento quirúrgico. Un paciente que no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico preferentemente tiene un riesgo menor del 15 %, más preferentemente menor del 10 % o menor de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, preferentemente, dentro de un intervalo pronóstico de una semana después del procedimiento quirúrgico. Un paciente que corre riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste preferentemente tiene un riesgo del 15 % o mayor, o, más preferentemente del 25 % o mayor de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste, preferentemente, dentro de un intervalo pronóstico de una semana después de la administración de un medio de contraste. Un paciente que no corre riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste preferentemente tiene un riesgo menor del 8 %, más preferentemente menor del 5 % o menor de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste, preferentemente dentro de un intervalo pronóstico de una semana después de la administración de un medio de contraste.

35

40

45

50

55

60

65

En un modo de realización preferente de la presente invención, se predecirá el riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico. Por tanto, se predice el riesgo de que un paciente que se someterá a un procedimiento quirúrgico sufra una LRA intraoperatoria (es decir, que sufra una LRA durante la intervención) o una LRA posoperatoria (es decir, una LRA después de dicho procedimiento quirúrgico). El término "durante un procedimiento quirúrgico" se conoce bien en la técnica. Preferentemente, el término engloba el periodo/intervalo entre la primera incisión y la finalización de la intervención quirúrgica. El término "después del procedimiento quirúrgico", preferentemente significa "inmediatamente después del procedimiento quirúrgico", en particular "inmediatamente después de la finalización del procedimiento quirúrgico". "Inmediatamente después" significa preferentemente dentro de aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o, en particular dentro de aproximadamente 1 semana después del procedimiento quirúrgico, en particular después de la finalización del procedimiento quirúrgico. De acuerdo con la presente invención, el intervalo pronóstico después del procedimiento, por tanto, es preferentemente un periodo de aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o en particular aproximadamente 1 semana después del procedimiento quirúrgico, en particular después de la finalización del procedimiento quirúrgico.

En otro modo de realización preferente de la presente invención se predecirá el riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste. Por tanto, se predice el riesgo de que un paciente que recibirá un medio de contraste sufra una LRA después de la administración de dicho medio de contraste.

5 El término "después de la administración de un medio de contraste", significa preferentemente "inmediatamente después de la administración de un medio de contraste". En este contexto, "inmediatamente después" significa preferentemente dentro de aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, en particular aproximadamente 48 horas, aproximadamente 3 días o aproximadamente 5 días después de la administración de un medio de contraste. En un modo de realización preferente, el término significa "dentro

10 de aproximadamente 48 horas después de la administración de un medio de contraste". En un modo de realización particular preferente, el término significa "dentro de aproximadamente tres días después de la administración de un medio de contraste". En otro modo de realización preferente, el término significa "dentro de aproximadamente cinco días después de la administración de un medio de contraste". De acuerdo con la presente invención, el intervalo pronóstico después de la administración de un medio de contraste es, por

15 tanto, preferentemente un período de aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 3 días o aproximadamente 5 días después de la administración de un medio de contraste.

Sin embargo, se prevé en particular que el intervalo pronóstico no sea más de dos semanas, en particular no más de una semana después de la intervención, en particular después de la finalización del procedimiento quirúrgico o no sea más de dos semanas, en particular no más de aproximadamente una semana, en particular de aproximadamente cinco días después de la administración de un medio de contraste. Por tanto, la presente invención no prevé la predicción de un riesgo a largo plazo de sufrir LRA.

25 Preferentemente, el término "aproximadamente" como se usa en el presente documento engloba un intervalo de + y - 20 % con respecto al valor, cantidad, concentración, período de tiempo, etc. específico, por ejemplo, la indicación de un valor de "aproximadamente 100" pretende englobar un valor de un intervalo numérico de 100 +/- 20 %, es decir, un intervalo de valores de 80 a 120. Preferentemente, el término engloba un intervalo de + y - 10 % con relación al valor, cantidad, concentración, período de tiempo, etc. específico y, más

30 preferentemente, un intervalo de + y - 5 % con relación al valor, cantidad, concentración, período de tiempo, etc. específico. Más preferentemente, el término "aproximadamente" se refiere al valor, cantidad, concentración, período de tiempo, etc. exacto.

El término "paciente" o "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, en particular un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales domésticos (por ejemplo, vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (por ejemplo, seres humanos y primates no humanos, tales como monos), conejos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). Preferentemente, el paciente o sujeto es humano. Los términos "paciente" y "sujeto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

40 En un modo de realización preferente, el paciente de acuerdo con la presente invención, preferentemente, se someterá a un procedimiento quirúrgico después de que se haya obtenido la muestra que se va a someter a prueba. Por tanto, el paciente se someterá a un procedimiento quirúrgico después de que se haya obtenido dicha muestra.

45 En otro modo de realización preferente, el paciente de acuerdo con la presente invención, preferentemente, recibirá un medio de contraste después de que se haya obtenido la muestra que se va a someter a prueba. Por tanto, se administrará un medio de contraste al paciente después de que se haya obtenido dicha muestra.

En un modo de realización preferente, el paciente no requiere tratamiento en una unidad de cuidados intensivos en el momento en que se obtiene la muestra. Por tanto, el paciente preferentemente no es un paciente de la unidad de cuidados intensivos en el momento en que se obtiene la muestra.

El término "unidad de cuidados intensivos" es conocido en la técnica. Preferentemente, el término se refiere a una unidad de asistencia sanitaria que trata a pacientes con afecciones potencialmente mortales que requieren la asistencia constante de equipos y medicamentos para mantener las funciones corporales normales.

Además, se prevé que el paciente no sea un paciente con traumatismos y/o quemaduras. Por tanto, el paciente que se va a someter a prueba no sufrirá lesiones por quemaduras y/o traumatismos (en el momento en que se obtiene la muestra).

Se debe entender que se puede ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos después de la finalización del procedimiento quirúrgico (o después de la administración del medio de contraste).

65 En un modo de realización preferente, el paciente que se va a someter a prueba padece enfermedad renal crónica (en particular en el momento en que se obtiene la muestra). En otro modo de realización preferente,

el paciente que se desea someter a prueba no padece enfermedad renal crónica (en particular en el momento en que se obtiene la muestra).

5 En un modo de realización preferente de la presente invención, se predecirá el riesgo de que un paciente sufra una LRA durante o después de un procedimiento quirúrgico. El término "procedimiento quirúrgico" como se usa en el contexto de la presente invención, preferentemente, se refiere a cualquier intervención que conlleve anestesia y/o ventilación mecánica, en particular anestesia y ventilación mecánica. Preferentemente, la anestesia es anestesia local, más preferentemente, la anestesia es anestesia general.

10 El término "procedimiento quirúrgico", preferentemente, incluye intervenciones en los órganos internos (en particular en el hígado, riñón, intestino, estómago, pulmón, sin ser exhaustivo) siempre que conlleve anestesia y/o ventilación mecánica. Preferentemente, el término "procedimiento quirúrgico" también incluye intervención por traumatismo e intervención por quemaduras siempre que conlleve anestesia y/o ventilación mecánica. En particular, el término incluye intervenciones en el corazón (en particular, en la válvula o en cualquier parte del miocardio) que conlleven anestesia y/o ventilación mecánica. Por tanto, el procedimiento quirúrgico es, preferentemente, intervención cardíaca.

La intervención cardíaca es, preferentemente, intervención valvular, y más preferentemente intervención de injerto de revascularización coronaria (RVC; con frecuencia también denominada "derivación aortocoronaria" o "intervención de revascularización coronaria"). La RVC está indicada si un paciente sufre estenosis de las arterias coronarias que no se puede tratar con éxito con otros procedimientos, tales como la intervención coronaria percutánea (ICP). Este es típicamente el caso si se ven afectados múltiples vasos o si la estenosis no está claramente localizada. En esta intervención, se injertan arterias o venas en las arterias coronarias. De este modo, es posible puentear el estrechamiento aterosclerótico y mejorar el riego sanguíneo del miocardio.

20 La RVC se realiza "con bomba", es decir, el corazón se detiene y no late durante la intervención, o "sin bomba", es decir, el corazón continúa latiendo durante la intervención. Se prefiere en particular que la RVC se realice "con bomba". Esta intervención engloba preferentemente la circulación extracorpórea (CEC), una técnica que asume temporalmente la función del corazón y los pulmones durante la intervención, manteniendo la circulación de la sangre y el contenido de oxígeno del organismo. La bomba de CEC en sí misma a menudo se denomina sistema de circulación extracorpórea. Más preferente es puentear los vasos coronarios obstruidos usando vasos, preferentemente venas, de otras partes del cuerpo (preferentemente las extremidades inferiores) o un implante de la arteria torácica interna en el corazón para puentear los vasos obstruidos o proporcionar riego sanguíneo adicional al corazón.

35 En otro modo de realización preferente de la presente invención, se predecirá el riesgo de que un paciente sufra una LRA después de la administración de un medio de contraste. El término "medio de contraste" es conocido por el experto en la técnica. El término, preferentemente, se refiere a cualquier sustancia que se considere adecuada, cuando se administra a un sujeto, para incrementar el contraste, preferentemente, en formación de imágenes de rayos X al afectar a la atenuación de los rayos X y, por lo tanto, para potenciar la

40 visibilidad de estructuras y líquidos. Por tanto, un medio de contraste, preferentemente, permite la diferenciación de determinadas partes del organismo de las áreas circundantes que tienen una densidad similar. Preferentemente, un medio de contraste en el contexto de la presente invención es un medio de contraste opaco o positivo, es decir, un medio de contraste que tiene una densidad de atenuación mayor que el tejido circundante y, por lo tanto, una absorción incrementada de rayos X. Los medios de contraste positivos son bien conocidos en la técnica e incluyen, preferentemente, medios de contraste no basados en yodo y, más preferentemente, medios de contraste basados en yodo, es decir, medios de contraste yodados. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de medios de contraste no yodados y yodados. Los medios de contraste yodados en el contexto de la presente invención, preferentemente, engloban medios de contraste yodados insolubles en agua, oleosos, y más preferentemente solubles en agua. Los medios de contraste yodados oleosos, preferentemente, son lipiodol, etiodol y ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de semillas de amapola que se pueden usar para linfangiografía, así como para histerosalpingografía, o ácido yodofilundecíclico (yodofenilato, Pantopaque, Myodil) que se pueden usar para mielografía. Los medios de contraste yodados solubles en agua en el contexto de la presente invención son, preferentemente, derivados del ácido benzoico triyodado. Los derivados del ácido benzoico triyodado se denominan monoméricos cuando contienen solo un anillo bencénico y diméricos cuando contienen dos anillos bencénicos. Preferentemente, los medios de contraste monoméricos y diméricos contemplados por la presente invención son iónicos o, más preferentemente, no iónicos. Lo más preferentemente, el medio de contraste es un medio de contraste monomérico no iónico tal como iobitridol (Xenetix).

60 Típicamente, los medios de contraste no iónicos no se disocian y su solubilidad en agua se debe a grupos hidroxilo hidrófilos. Los medios iónicos monoméricos son sales que se disocian en dos moléculas, un anión que contiene la propiedad radiopaca debida a tres átomos de yodo y un catión sin propiedades radiopacas. Engloban, preferentemente, medios de contraste orales para colangiografía y medios de contraste para urografía/angiografía. Preferentemente, los medios de contraste iónicos monoméricos son ioglicato (Rayvist), iodamida (Uromiro), acetrizoato (Diaginol, Urokon), diatrizoato (Angiografin, Hypaque, Renografin, Urografin, Urovison), metrizoato (Isopaque, Triosil). En la técnica se conoce una variedad de diferentes medios de

contraste monoméricos no iónicos. Preferentemente, engloban (Amipaque), iohexol (Omnipaque), iopamidol (Iopamiro), iopentol (Imagopaque), iopromuro (Ultravist), ioversol (Optiray).

Los medios de contraste yodados diméricos, preferentemente, comprenden dos anillos bencénicos triyodados. Se pueden agrupar en medios de contraste iónicos intravenosos para colangiografía, medios de contraste iónicos monoacídicos y medios de contraste no iónicos. Los medios de contraste yodados diméricos son, preferentemente, ioxaglato de meglumina de sodio (Hexabrix), iotrolan (Isovist), iodixanol (Visipaque). Los medios de contraste no yodados contienen frecuentemente bario, principalmente en forma de sulfato de bario insoluble. Se administran, preferentemente, para examinar el tubo gastrointestinal (por ejemplo, en forma de la denominada "papilla baritada para tránsito gastroduodenal", "papilla baritada para tránsito esofágico" o en forma de enema).

Los medios de contraste se pueden administrar por cualquier procedimiento que se considere adecuado. El experto en la técnica sabe que el procedimiento que se va a seleccionar para la administración puede depender del medio de contraste y/o el propósito de la exploración para la que se administra el medio de contraste. Preferentemente, los medios de contraste baritados se administran por deglución o en forma de enema. Los medios de contraste yodados se administran, preferentemente, por inyección en las venas, el conducto raquídeo o las arterias. También se contempla el uso de un catéter para administrar un medio de contraste yodado.

Preferentemente, la administración de un medio de contraste, particularmente, de un medio de contraste yodado, es para tomografía computarizada y, lo más preferentemente, para angiografía. La presente invención contempla además la administración de un medio de contraste adecuado para examen ecográfico o resonancia magnética (RM).

El término "lesión renal aguda" o "LRA" se conoce bien en la técnica. Como se usa en el presente documento, el término se refiere preferentemente a una pérdida rápida de la función renal. Preferentemente, dicha pérdida rápida de la función renal se debe a daños en el (los) riñón(es). La LRA puede ser una lesión posrenal, intrínseca o prerrenal del riñón. El criterio de valoración de la lesión renal aguda dentro de dicho intervalo se hará evidente, por ejemplo, por un incremento de la creatinina sérica como se define en otro lugar de esta memoria descriptiva. Los criterios para diagnosticar y clasificar la LRA se basan en cambios de la creatinina sérica (CrS) y la diuresis (D). El término se define en la guía KDIGO (KDIGO, Kidney International Supplements [2012] 2,69-88). Preferentemente, la LRA durante o inmediatamente después de un procedimiento quirúrgico se caracteriza por un incremento de la creatinina sérica de al menos 0,3 mg/dl dentro de 48 horas o por un incremento de al menos el 50 % desde una muestra de referencia (preferentemente dentro de las 48 horas después de la intervención). Preferentemente, la LRA comienza durante el procedimiento quirúrgico o no más de una semana después de la intervención (o no más de una semana, en particular no más de 5 días después de la administración de un medio de contraste). Dependiendo del procedimiento diagnóstico aplicado, puede ser reconocible solo varios días después del inicio.

Los procedimientos y criterios preferentes para diagnosticar LRA se han descrito en Bellomo y cols. (Crit Care, 2004, 8[4], R204-12), Mehta y cols. (Crit Care. 2007; 11[2]: R31), y en la Guía de práctica clínica para la lesión renal aguda KDIGO (Kidney International, 2012, 2[1], 1-138). Históricamente se usaron los criterios RIFLE para clasificar la LRA. Los criterios RIFLE se divulgan en Bellomo. La Red de LRA (AKIN) modificó posteriormente los criterios RIFLE. Los criterios AKIN se describen en Mehta y cols. Más recientemente se introdujo el sistema de clasificación KDIGO (Enfermedad renal: mejora de los desenlaces mundiales) para la LRA, para armonizar estos dos sistemas anteriores (véase la Guía de práctica clínica para la lesión renal aguda).

En un modo de realización preferente, la LRA que se va a predecir es LRA de acuerdo con los criterios RIFLE (véase Bellomo y cols.). El acrónimo RIFLE representa una clase de gravedad creciente: riesgo, lesión, insuficiencia, pérdida de función y enfermedad renal terminal (por sus siglas en inglés). La gravedad se define por el peor de los dos criterios (es decir, CrS o D). Los cambios de la CrS y la D se miden durante un período de 7 días.

En un modo de realización aún más preferente, la LRA que se va a predecir es LRA de acuerdo con los criterios AKIN (véase Mehta y cols.). De acuerdo con los criterios AKIN, la LRA se caracteriza por un incremento de la CrS dentro de las 48 horas superior a 0,3 mg/dl o un incremento de la CrS superior a 1,5 veces el valor de referencia, o una diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas. Los criterios AKIN se aplicaron en los estudios subyacentes a la presente invención.

En otro modo de realización preferente, la LRA que se va a predecir es LRA de acuerdo con los criterios KDIGO (Kidney International, 2012, 2[1], 1-138). El sistema KDIGO se basa en los criterios RIFLE y AKIN. Los criterios KDIGO para diagnosticar la LRA incorporan tanto el incremento absoluto de la CrS de  $\geq 0,3$  mg/dl

dentro de las 48 horas de AKIN, como el incremento de 1,5 veces dentro de los 7 días de RIFLE. De acuerdo con los criterios KDIGO, la LRA se caracteriza por:

- Incremento de la CrS de  $\geq 0,3$  mg/dl dentro de las 48 horas; o
- Incremento de la CrS de  $\geq 1,5$  veces desde el valor de referencia (es decir, un incremento mayor o igual a 1,5 veces en comparación con el nivel de referencia); o
- Diuresis de  $< 0,5$  ml/kg/h durante 6 horas.

Una LRA asociada con la administración de un medio de contraste se caracteriza preferentemente por un incremento de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl dentro de las 48 horas o al menos el 25 % desde el valor de referencia dentro de las 48 horas después de la administración de un medio de contraste.

En el contexto de los estudios realizados en relación con la presente invención, se ha demostrado que la determinación de la IGFBP7 en una muestra de sangre, suero o plasma permite una predicción fiable de la LRA independiente de la gravedad, es decir, se puede predecir LRA leve, moderada y grave. Por tanto, el término "LRA", como se usa en el presente documento, engloba preferentemente LRA leve, moderada y grave.

En un modo de realización preferente, la LRA que se va a predecir es LRA leve.

En otro modo de realización preferente, la LRA que se va a predecir es LRA moderada.

En otro modo de realización preferente, la LRA que se va a predecir es LRA grave.

Una LRA leve es preferentemente LRA en estadio I de acuerdo con los criterios AKIN.

Una LRA moderada es preferentemente LRA en estadio II de acuerdo con los criterios AKIN.

Una LRA grave es preferentemente LRA en estadio III de acuerdo con los criterios AKIN.

Los criterios para la LRA en estadios I, II y III se resumen en la tabla 2 de la publicación de Mehta.

De acuerdo con los criterios AKIN, la LRA en estadio I se caracteriza por un incremento de la CrS mayor de 0,3 mg/dl o un incremento de 1,5 a 2 veces de la CrS desde el valor de referencia, o una diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas.

De acuerdo con los criterios de la AKIN, la LRA en estadio II se caracteriza por un incremento de 2 a 3 veces de la CrS desde el valor de referencia, o una diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de 12 horas.

De acuerdo con los criterios de la AKIN, la LRA en estadio III se caracteriza por un incremento de la CrS (creatinina sérica) mayor o igual a 4,0 mg/dl o un incremento de más de 3 veces de la CrS desde el valor de referencia, o una diuresis inferior a 0,3 ml/kg/h durante 24 horas o anuria durante 12 horas o más.

Se debe entender que la LRA durante o después de dicho procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste, estará asociada con el procedimiento quirúrgico y con la administración del medio de contraste. El término "asociada con" como se usa en el presente documento, preferentemente, se refiere a una relación temporal y, en particular, a una relación causal entre el procedimiento quirúrgico y la LRA y entre la administración de un medio de contraste y la LRA, respectivamente. El experto en la técnica entiende lo que significa si se considera que la LRA está asociada con un procedimiento quirúrgico o la administración de un medio de contraste (véase KDIGO sección 4 Contrast-induced AKI p.69 y sigs., Kidney International Supplements [2012] 2,69-88). En particular, la LRA se considerará asociada con un procedimiento quirúrgico si la LRA se ha debido a dicho procedimiento quirúrgico, es decir, es la consecuencia de dicho procedimiento quirúrgico (en otras palabras, la LRA que se va a predecir no se produciría si no se llevara a cabo el procedimiento quirúrgico). Del mismo modo, la LRA se considerará asociada con la administración de un medio de contraste, si la LRA se ha debido a dicha administración del medio de contraste, es decir, es la consecuencia de la administración (en otras palabras, la LRA que se va a predecir no se produciría si no se administrara medio de contraste). La indicación de dicha conexión causal es, por ejemplo, una relación temporal cercana así como una relación estadística cercana entre dicho procedimiento quirúrgico o dicha administración del medio de contraste y la incidencia de LRA. En particular, la LRA estará asociada con dicho procedimiento quirúrgico si la LRA surge/se produce durante o inmediatamente después de un procedimiento quirúrgico. Es más, la LRA estará asociada con dicha administración de un medio de contraste si la LRA surge/se produce inmediatamente después de la administración del medio de contraste.

La muestra en el contexto de la presente invención será una muestra de sangre, suero o plasma. En un modo de realización preferente, la muestra se ha obtenido del paciente antes del procedimiento quirúrgico, es decir, antes de que el paciente se someta al procedimiento quirúrgico. En otro modo de realización preferente, la muestra se ha obtenido del paciente antes de la administración del medio de contraste, es decir, antes de que el paciente reciba el medio de contraste. Normalmente, la muestra se ha obtenido el día anterior al procedimiento quirúrgico (programado) o la administración del medio de contraste. Sin embargo, se contempla que la muestra se haya obtenido dentro de las cuatro semanas (es decir, dentro de un período de cuatro semanas) antes del procedimiento quirúrgico o la administración del medio de contraste. En un modo de realización preferente, la muestra se ha obtenido hasta una semana antes del procedimiento quirúrgico (o de la administración del medio de contraste). En otro modo de realización preferente, la muestra se ha obtenido dentro de los tres días anteriores a la intervención (o a la administración del medio de contraste). Además, se contempla que la muestra se haya obtenido dentro de las 12 horas anteriores a la intervención (o a la administración del medio de contraste). Preferentemente, los períodos de tiempo mencionados anteriormente se calculan (hacia atrás) a partir de la primera incisión del procedimiento quirúrgico (si se predice el riesgo de sufrir LRA durante o después de un procedimiento quirúrgico).

Preferentemente, la muestra se ha obtenido antes de una hidratación, en particular una hidratación intravenosa, que precede al procedimiento quirúrgico.

El término "determinar" (en el presente documento también denominado "medir") la cantidad de un biomarcador como se indica en el presente documento se refiere a la cuantificación del biomarcador, por ejemplo, a determinar la cantidad del biomarcador en la muestra, empleando procedimientos adecuados.

Los biomarcadores que se van a determinar en relación con la presente invención son biomarcadores proteicos. Cómo determinar la cantidad y, por tanto, cómo determinar la cantidad de un biomarcador proteico, se conoce bien en la técnica y, por ejemplo, se describe en el documento WO 2014/040759, véase en particular desde la página 15, línea 15, hasta la página 19, línea 25.

En un modo de realización, la cantidad de al menos un biomarcador se determina poniendo en contacto la muestra con un agente de fijación que se une específicamente al marcador respectivo, formando de este modo un complejo entre el agente de fijación y dicho marcador, detectando la cantidad de complejo formado y determinando de este modo la cantidad de dicho marcador.

Preferentemente, el agente de fijación se une específicamente a un biomarcador como se indica en el presente documento. Los agentes de fijación preferentes incluyen anticuerpos, ácidos nucleicos, péptidos o polipéptidos tales como receptores o compañeros de unión para el péptido o polipéptido y fragmentos de los mismos que comprenden los dominios de unión para los péptidos, y aptámeros, por ejemplo, aptámeros de ácidos nucleicos o de péptidos, en particular anticuerpos. Los anticuerpos como se indica en el presente documento incluyen anticuerpos policlonales y monoclonales, así como fragmentos de los mismos, tales como fragmentos Fv, Fab y F(ab)<sub>2</sub> que se pueden unir al biomarcador. La presente invención también incluye anticuerpos monocatenarios y anticuerpos híbridos humanizados en los que las secuencias de aminoácidos de un anticuerpo donante no humano que presentan una especificidad de antígeno deseada se combinan con secuencias de un anticuerpo aceptor humano. El término "unión específica" o "se une específicamente" se refiere a una reacción de unión en la que las moléculas del par de unión presentan una unión entre sí en condiciones en las que no se unen significativamente a otras moléculas. El término "unión específica" o "se une específicamente", cuando se refiere a una proteína o péptido como biomarcador, se refiere a una reacción de unión en la que un agente de fijación se une al biomarcador correspondiente con una afinidad de al menos 10<sup>-7</sup> M. El término "unión específica" o "se une específicamente" se refiere preferentemente a una afinidad de al menos 10<sup>-8</sup> M o incluso más preferente de al menos 10<sup>-9</sup> M por su molécula diana. El término "específico" o "específicamente" se usa para indicar que otras moléculas presentes en la muestra no se unen significativamente al agente de fijación específico para la molécula diana. Preferentemente, la cantidad de unión a una molécula distinta de la molécula diana da como resultado una afinidad de unión que es solo un 10 % o menos, más preferentemente solo un 5 % o menos de la afinidad por la molécula diana.

En tercer lugar, el agente de fijación se puede acoplar de forma covalente o no covalente a un marcador que permita la detección y determinación del agente de fijación. El marcado se puede realizar mediante procedimientos directos o indirectos. El marcado directo implica el acoplamiento del marcador de forma directa (covalente o no covalente) al agente de fijación. El marcado indirecto implica la unión (covalente o no covalente) de un agente de fijación secundario al primer agente de fijación. El agente de fijación secundario se debe unir específicamente al primer agente de fijación. Dicho agente de fijación secundario se puede acoplar a un marcador adecuado y/o ser la diana (receptor) del agente de fijación terciario que se une al agente de fijación secundario.

En la etapa a) del procedimiento de la presente invención, se determinará la cantidad de proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7 (= IGFBP7). Preferentemente, se determina la cantidad de la proteína

IGFBP7. La IGFBP7 es una glucoproteína modular de 30 kDa segregada por las células endoteliales, las células del músculo liso vascular, los fibroblastos y las células epiteliales (Ono, Y., y cols., Biochem Biophys Res Comm 202 [1994] 1490-1496). Preferentemente, el término "IGFBP7" se refiere a IGFBP7 humana. La secuencia de la proteína se conoce bien en la técnica y es accesible, por ejemplo, por medio de GenBank (NP\_001240764.1).

En un modo de realización preferente del procedimiento de la presente invención, el procedimiento comprende además (en la etapa a)) la determinación de la(s) cantidad(es) de al menos otro biomarcador seleccionado del grupo que consiste en cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), NGAL, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP en la muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico. Preferentemente, la(s) cantidad(es) determinada(s) se compara(n) con una referencia (en la etapa b)). Basándose en la comparación, se predice el riesgo de LRA durante o después del procedimiento quirúrgico.

Por tanto, la presente invención prevé un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico o que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, que comprende las etapas de:

(a) determinar las cantidades del biomarcador IGFBP7 y de al menos otro biomarcador seleccionado del grupo que consiste en cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), NGAL, una troponina cardíaca, creatinina y un péptido del tipo BNP en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico o antes de dicha administración de un medio de contraste, y

(b) comparar las cantidades determinadas en la etapa (a) con una referencia.

Las definiciones dadas anteriormente en el presente documento se aplican *mutatis mutandis*.

Preferentemente, el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste se predice llevando a cabo la etapa adicional de c) predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste basándose en el resultado de la comparación llevada a cabo en la etapa b).

Los marcadores adicionales son bien conocidos en la técnica.

La cistatina C es una proteína pequeña de 13 kDa que producen prácticamente todas las células nucleadas. Su tasa de producción es constante y no se ve afectada por el proceso inflamatorio, el sexo, la edad y la masa muscular. En el riñón normal, la cistatina C se filtra libremente en la membrana globular y a continuación se reabsorbe y degrada casi por completo por las células tubulares proximales. Por lo tanto, la concentración plasmática de cistatina C está determinada casi exclusivamente por la tasa de filtración glomerular (TFG), lo que hace que la cistatina C sea un indicador de la TFG. La cistatina C tiene ventajas sobre las medidas clínicas habituales de la función renal. Es más precisa que la creatinina plasmática, la estimación de Cockcroft-Gault del aclaramiento de creatinina y es más fiable que el aclaramiento de creatinina en 24 h. Se ha demostrado que la cistatina C se incrementa antes que la creatinina sérica en pacientes que están desarrollando LRA, preferentemente uno o dos días antes que la creatinina sérica.

El término "proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático" (L-FABP), preferentemente, se refiere a un polipéptido que es una proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático. La proteína L-FABP se deriva del gen humano FABP1. La proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático es una proteína transportadora intracelular de ácidos grasos libres que se expresa en los túbulos proximales del riñón humano. Kamijo y cols. (Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. Mol. Cell Biochem. 2006; 284) refirieron que la excreción urinaria de L-FABP puede reflejar diversos tipos de agresiones que provocan daño tubulointersticial y puede ser un marcador clínico útil de la progresión de la enfermedad renal crónica. Para una secuencia de la L-FABP humana, véase, por ejemplo, Chan y cols.: Human liver fatty acid binding protein cDNA and amino acid sequence. Functional and evolutionary implications J. Biol. Chem. 260 (5), 2629-2632 (1985) o número de acceso GenBank M10617.1.

La osteopontina (OPN), también conocida como sialoproteína ósea I (BSP-1 o BNSP), activación temprana de linfocitos T (ETA-1), fosfoproteína segregada 1 (SPP1), 2ar y resistencia a *Rickettsia* (Ric), es un polipéptido que es una proteína de la matriz extracelular con elevada carga negativa que carece de una gran estructura secundaria. Se compone de aproximadamente 300 aminoácidos (297 en el ratón; 314 en el ser humano) y se expresa como una proteína naciente de 33 kDa; también existen sitios de escisión funcionalmente importantes. La OPN puede sufrir modificaciones postraduccionales que incrementan su peso molecular aparente a aproximadamente 44 kDa. La secuencia de la osteopontina se conoce bien en la

técnica (osteopontina humana: UniProt P10451, GenBank NP\_000573.1). La proteína y el ADNc de OPN humana se han aislado y secuenciado (Kiefer M. C, y cols., Nucl. Acids Res. 17 [1989] 3306).

La interleucina-6 (abreviada como IL-6) es una interleucina segregada por los linfocitos T y los macrófagos para estimular la respuesta inmunitaria, por ejemplo, durante una infección y después de un traumatismo, especialmente quemaduras u otros daños tisulares que conducen a la inflamación. Actúa como una citocina proinflamatoria y antiinflamatoria. En seres humanos, está codificada por el gen IL6. La secuencia de la IL-6 humana se conoce bien en la técnica y se puede evaluar, por ejemplo, por medio de GenBank (véase NM\_000600.3 para la secuencia de polinucleótidos y NP\_000591.1 para la secuencia de aminoácidos). La IL-6 envía señales a través de un complejo receptor de citocinas del tipo I de la superficie celular que consiste en la cadena de IL-6R $\alpha$  de unión a ligando (CD126) y el componente transductor de señales gp130 (también llamado CD130). CD130 es el transductor común de señales para varias citocinas, incluyendo el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor neurotrópico ciliar, la oncostatina M, la IL-11 y la cardiotrofina-1, y se expresa de forma casi ubicua en la mayoría de los tejidos.

El término "troponina cardíaca" se refiere a todas las isoformas de troponina expresadas en células del corazón y, preferentemente, en las células subendocárdicas. Estas isoformas están bien caracterizadas en la técnica como se describe, por ejemplo, en Anderson 1995, *Circulation Research*, vol. 76, no. 4: 681-686 y Ferrieres 1998, *Clinical Chemistry*, 44: 487-493. Preferentemente, troponina cardíaca se refiere a troponina T y/o a troponina I y, lo más preferentemente, a troponina T. Se debe entender que las isoformas de troponina se pueden determinar en el procedimiento de la presente invención de manera conjunta, es decir, simultánea o secuencialmente, o de forma individual, es decir, sin determinar la otra isoforma en absoluto. Las secuencias de aminoácidos para la troponina T humana y la troponina I humana se divulgan en Anderson, *loc. cit.* y Ferrieres 1998, *Clinical Chemistry*, 44: 487-493.

El péptido del tipo BNP (péptido del tipo péptido natriurético B o cerebral) se selecciona preferentemente del grupo que consiste en preproBNP, proBNP, NT-proBNP y BNP. El prepropéptido (134 aminoácidos en el caso del preproBNP) comprende un péptido señalizador corto, que se escinde enzimáticamente para liberar el propéptido (108 aminoácidos en el caso del proBNP). El propéptido se escinde adicionalmente para dar lugar a un propéptido N-terminal (NT-proBNP) y a la hormona activa (BNP). Preferentemente, el péptido del tipo BNP de acuerdo con la presente invención es BNP, más preferentemente el péptido del tipo BNP es NT-proBNP. El BNP es la hormona activa y tiene una semivida más corta que su respectiva homóloga inactiva NT-proBNP. El marcador "creatinina" se conoce bien en la técnica. El término, preferentemente, se refiere a la creatinina sérica (CrS). En el metabolismo muscular, la creatinina se sintetiza de manera endógena a partir de creatina y fosfocreatina. En condiciones de función renal normal, la creatinina se excreta por filtración glomerular. Las determinaciones de creatinina se realizan para el diagnóstico y la vigilancia de la enfermedad renal aguda y crónica, así como para la vigilancia de la diálisis renal. Las concentraciones de creatinina en la orina se pueden usar como valores de referencia para la excreción de determinados analitos (albúmina,  $\alpha$ -amilasa). La creatinina se puede determinar como se describe por Popper y cols. (Popper H y cols. *Biochem Z* 1937;291:354), Seelig y Wüst (Seelig HP, Wüst H. *Ärztl Labor* 1969;15:34) o Bartels (Bartels H y cols., *Clin Chim Acta* 1972;37:193). Por ejemplo, se añade hidróxido de sodio y ácido pícrico a la muestra para comenzar la formación del complejo creatinina-ácido pícrico. En solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo anaranjado con picrato. La intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de creatinina y se puede medir fotométricamente.

El "factor de crecimiento y diferenciación-15" (abreviado GDF-15, por sus siglas en inglés) es un polipéptido que es miembro de la superfamilia de citoquinas del factor de crecimiento y transformación (TGF)- $\beta$ . El GDF-15 se clonó originalmente como la citocina inhibidora de macrófagos-1 y posteriormente también se identificó como factor de crecimiento y transformación placentario- $\beta$ , proteína morfogenética ósea placentaria, gen-1 activado por fármacos antiinflamatorios no esteroideos y factor derivado de la próstata (Bootcov *loc cit*; Hromas, 1997 *Biochim Biophys Acta* 1354:40-44; Lawton 1997, *Gene* 203:17-26; Yokoyama-Kobayashi 1997, *J Biochem (Tokio)*, 122:622-626; Paralkar 1998, *J Biol Chem* 273:13760-13767). De forma similar a otras citocinas relacionadas con el TGF- $\beta$ , el GDF-15 se sintetiza como una proteína precursora inactiva, que se somete a homodimerización por enlaces disulfuro. Tras la escisión proteolítica del propéptido N-terminal, el GDF-15 se segrega como una proteína dimerica de ~28 kDa (Bauskin 2000, *Embo J* 19:2212-2220). Las secuencias de aminoácidos del GDF-15 se divulgan en los documentos WO99/06445, WO00/70051, WO2005/113585, Bottner 1999, *Gene* 237:105-111).

El marcador NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos) es conocido en la técnica. Es una proteína que, en seres humanos, está codificada por el gen LCN2. Los niveles de NGAL en pacientes con LRA se han asociado con la gravedad de su pronóstico y se pueden usar como biomarcadores para la LRA.

El al menos otro marcador se puede determinar en la misma muestra de sangre, suero o plasma o en una muestra diferente de sangre, suero o plasma.

El término "cantidad" como se usa en el presente documento engloba la cantidad absoluta de un biomarcador como se indica en el presente documento, la cantidad o concentración relativa de dicho biomarcador, así como cualquier valor o parámetro que se correlacione con el mismo o se pueda derivar del mismo.

5 El término "comparar", como se usa en el presente documento, se refiere a comparar la cantidad del biomarcador en la muestra del individuo o paciente con la cantidad de referencia del biomarcador especificada en otro lugar de esta descripción. Se debe entender que comparar, como se usa en el presente documento, se refiere normalmente a una comparación de parámetros o valores correspondientes, por ejemplo, una cantidad absoluta se compara con una cantidad absoluta de referencia mientras que una  
10 concentración se compara con una concentración de referencia o una señal de intensidad obtenida del biomarcador en una muestra se compara con el mismo tipo de señal de intensidad obtenida de una muestra de referencia. La comparación se puede llevar a cabo de forma manual o asistida por ordenador. El valor de la cantidad medida o detectada del biomarcador en la muestra del individuo o paciente y la cantidad de referencia se pueden comparar, por ejemplo, entre sí, y dicha comparación se puede llevar a cabo de forma  
15 automática mediante un programa informático que ejecute un algoritmo para la comparación.

En un modo de realización, el (los) otro(s) biomarcador(es) se selecciona(n) del grupo que consiste en L-FABP, cistatina C, creatinina, osteopontina, NT-proBNP, troponina cardíaca e IL6. Preferentemente, el (los) otro(s) biomarcador(es) se selecciona(n) de cistatina C, osteopontina, L-FABP y NT-proBNP.

20 En un modo de realización preferente, el otro biomarcador es L-FABP. Por tanto, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 y L-FABP. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 y cistatina C. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención  
25 comprende la determinación combinada de IGFBP7 y creatinina. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 y osteopontina. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 y NT-proBNP. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 y una troponina cardíaca. En  
30 otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 e IL-6. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 y GDF-15. En otro modo de realización preferente, la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7, cistatina C, NT-proBNP, osteopontina y L-FABP. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención  
35 comprende la determinación combinada de IGFBP7 e IL-6. En otro modo de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la determinación combinada de IGFBP7 y NGAL.

El procedimiento de la presente invención comprende la etapa de comparar la cantidad del (de los) biomarcador(es) determinada en la etapa con una referencia. El término "referencia" se conoce bien en la  
40 técnica. Preferentemente, el término "referencia" se refiere a "cantidad de referencia". El término "cantidad de referencia" también se conoce bien en la técnica. El experto en la técnica puede determinar las cantidades de referencia preferentes sin experimentación indebida. Preferentemente, el término "cantidad de referencia" en el presente documento se refiere a un valor predeterminado para el biomarcador respectivo. En este contexto, el término "cantidad" engloba la cantidad absoluta, la cantidad o concentración relativa, así como cualquier  
45 valor o parámetro que se correlacione con la misma o se pueda derivar de la misma. En un modo de realización preferente, la cantidad de referencia es una cantidad que permite asignar al paciente a un grupo de pacientes que corren riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o a un grupo de pacientes que no corren riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico. En otro modo de realización preferente, la cantidad de referencia es una cantidad que permite  
50 asignar al paciente a un grupo de pacientes que corren riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste, o a un grupo de pacientes que no corren riesgo de lesión renal aguda después de la administración de un medio de contraste. Por tanto, la cantidad de referencia permitirá diferenciar entre un paciente que corre riesgo o que no lo corre (de lesión renal aguda i. durante o después de un procedimiento quirúrgico, o ii. después de la administración de un medio de contraste).

55 El experto en la técnica apreciará que la cantidad de referencia se predetermina y configura para cumplir los requisitos habituales, por ejemplo, en cuanto a especificidad y/o sensibilidad. Estos requisitos pueden variar, por ejemplo, de un organismo regulador a otro. Puede ser, por ejemplo, que la sensibilidad o especificidad del ensayo, respectivamente, se deba establecer en determinados límites, por ejemplo, 80 %, 90 %, 95 % o 98 %, respectivamente. Estos requisitos también se pueden definir en términos de valores pronósticos de resultados  
60 positivos o negativos. Sin embargo, basándose en la enseñanza dada en la presente invención, siempre será posible que un experto en la técnica llegue a la cantidad de referencia que cumpla esos requisitos. En un modo de realización, la cantidad de referencia se determina en una muestra o muestras de referencia de un paciente (o grupo de pacientes) que corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste. En otro modo de  
65 realización, la referencia se determina en una muestra o muestras de referencia de un paciente (o grupo de

pacientes) que no corre riesgo (de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste). En determinados modos de realización, la cantidad de referencia se puede establecer, por ejemplo, en cualquier porcentaje entre el 25 % y el 75 % de la distribución global de los valores en una entidad de riesgo investigada. En otros modos de realización, la cantidad de referencia se puede establecer, por ejemplo, en la mediana, terciles o cuartiles, como se determina a partir de la distribución global de los valores en muestras de referencia de una entidad de riesgo investigada. En un modo de realización, la cantidad de referencia se establece en el valor de la mediana tal como se determina a partir de la distribución global de los valores en una entidad de riesgo investigada. La cantidad de referencia puede variar dependiendo de diversos parámetros fisiológicos tales como edad, sexo o subpoblación, así como de los medios usados para la determinación de los biomarcadores mencionados en este documento. En un modo de realización, la muestra de referencia es el mismo tipo de muestra del individuo o paciente sometido al procedimiento de la invención. Por tanto, la muestra de referencia será una muestra de sangre, suero o plasma. Por ejemplo, si de acuerdo con la invención se usa plasma como muestra para determinar la cantidad de biomarcadores en el individuo, la cantidad de referencia también se determina en plasma del mismo.

Preferentemente, lo siguiente se aplica como algoritmo.

Preferentemente, una cantidad del biomarcador IGFBP7 superior a la referencia indica que el paciente corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste), mientras que una cantidad del biomarcador IGFBP7 inferior a la referencia indica que el paciente no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste). Esto se aplica, por ejemplo, si la referencia es un valor predeterminado. Preferentemente, la referencia es una cantidad de referencia.

Preferentemente, lo siguiente se aplica como algoritmo si se determina una combinación de biomarcadores (tal como IGFBP7 y L-FABP):

Preferentemente, las cantidades de los biomarcadores superiores a la referencia respectiva indican que el paciente corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de dicho procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste), mientras que las cantidades de los biomarcadores inferiores a la referencia respectiva indican que el paciente no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de dicho procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste). Esto se aplica, por ejemplo, si las referencias son valores predeterminados. Preferentemente, las referencias son cantidades de referencia.

Preferentemente, se usa una referencia (cantidad) individual para cada uno de los biomarcadores, si se determina más de un biomarcador (tal como IGFBP7 y L-FABP).

En particular, si la referencia es una cantidad del biomarcador respectivo en un paciente o grupo de pacientes que se sabe que han sufrido una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste), se aplica lo siguiente:

Preferentemente, una cantidad esencialmente idéntica o incrementada (cantidades esencialmente idénticas o incrementadas) del (de los) biomarcador(es) en comparación con dicha(s) cantidad(es) de referencia indica(n) que el paciente corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste).

En particular, si la referencia es una cantidad del biomarcador respectivo en un paciente o grupo de pacientes que se sabe que no han sufrido una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste), se aplica lo siguiente:

Preferentemente, una cantidad esencialmente idéntica o disminuida (cantidades esencialmente idénticas o disminuidas) del (de los) biomarcador(es) en comparación con dicha(s) cantidad(es) de referencia indica(n) que el paciente no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico (o después de la administración de un medio de contraste).

En determinados modos de realización, el término "mayor que la cantidad de referencia" o "superior a la cantidad de referencia" se refiere a una cantidad del biomarcador en la muestra del individuo o paciente superior a la cantidad de referencia o a un incremento global del 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 % o mayor, determinado por los procedimientos descritos en el presente documento, en comparación con la cantidad de referencia. En determinados modos de realización, el término incremento se refiere al incremento de la cantidad de biomarcador en la muestra del individuo o paciente en el que el incremento es al menos aproximadamente 1,5, 1,75, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90 o 100 veces mayor en comparación con la cantidad de referencia, por ejemplo

predeterminada a partir de una muestra de referencia. En determinados modos de realización, el término "menor que la cantidad de referencia" o "inferior" se refiere en el presente documento a una cantidad del biomarcador en la muestra del individuo o paciente inferior a la cantidad de referencia o a una reducción global del 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más, determinada por los procedimientos descritos en el presente documento, en comparación con la cantidad de referencia. En determinados modos de realización, el término disminución de la cantidad de biomarcador en la muestra del individuo o paciente en el que la cantidad disminuida es como máximo aproximadamente 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 o 0,01 veces la cantidad de referencia, por ejemplo predeterminada a partir de una muestra de referencia, o menor.

Se pueden llevar a cabo las siguientes etapas adicionales si se predice el riesgo de que el sujeto sufra una LRA durante o después de un procedimiento quirúrgico:

En un modo de realización preferente del procedimiento de la presente invención, dicho procedimiento comprende además la etapa de recomendar y/o iniciar al menos una medida, si se predice que el paciente corre riesgo de LRA durante o después de un procedimiento quirúrgico. Por tanto, la presente invención se refiere además a un procedimiento para recomendar o iniciar una medida. La medida que se va a recomendar o iniciar será cualquier medida que tenga como objetivo reducir el riesgo de LRA durante o después del procedimiento quirúrgico. En un modo de realización, dicha medida es un tratamiento que tiene como objetivo reducir el riesgo de LRA durante o después del procedimiento quirúrgico.

La recomendación o iniciación está basada preferentemente en las etapas a) y b) del procedimiento de la presente invención.

Preferentemente, la al menos una medida que se va a recomendar o iniciar, si el paciente corre riesgo de sufrir LRA durante o después de un procedimiento quirúrgico, se selecciona de

- suspensión y/o evitación de agentes nefrotóxicos
- asegurar la volemia y la presión de perfusión,
- evitar la hiperglucemia,
- evitar medidas de contraste radiológico

Además, la al menos una medida se selecciona de:

- restricción de la ingesta de proteínas
- evitar la administración de diuréticos
- evitar la administración de aminoglucósidos

Las medidas preoperatorias para reducir el riesgo de LRA incluyen posponer el procedimiento quirúrgico para permitir una recuperación renal adecuada y/o elegir intervenciones menos invasivas. Las medidas intraoperatorias (es decir, medidas llevadas a cabo durante el procedimiento quirúrgico) para reducir el riesgo de LRA después de la intervención incluyen la optimización hemodinámica con el uso de apoyo inotrópico y/o transfusión de sangre a demanda.

Además, se prevé vigilar la tensión arterial una vez que se haya realizado la predicción de un riesgo de lesión renal aguda. En caso de incremento de la tensión arterial, se administrarán medicamentos reductores de la tensión arterial, o en caso de disminución de la tensión arterial, se aplicarán procedimientos o medicamentos para incrementar la tensión arterial.

Se pueden llevar a cabo las siguientes etapas adicionales, si se predice el riesgo de que el sujeto sufra una LRA después de la administración de un medio de contraste:

En un modo de realización preferente del procedimiento de la presente invención, dicho procedimiento comprende además la etapa de recomendar y/o iniciar al menos una medida, si se predice que el paciente corre riesgo de LRA después de la administración de un medio de contraste. Por tanto, la presente invención se refiere además a un procedimiento para recomendar o iniciar una medida. La medida que se va a recomendar o iniciar será cualquier medida que tenga como objetivo reducir el riesgo de LRA después de la administración de un medio de contraste. En un modo de realización, dicha medida es un tratamiento que tiene como objetivo reducir el riesgo de LRA después de la administración de un medio de contraste.

La recomendación o iniciación está basada preferentemente en las etapas a) y b) del procedimiento de la presente invención.

5 Preferentemente, la al menos una medida que se va a recomendar o iniciar, si el paciente corre riesgo de sufrir LRA después de la administración de un medio de contraste, se selecciona de

- administración de la dosis más baja posible de medio de contraste, y

10 • administración de medio de contraste yodado isoosmolar o hipoosmolar, y preferentemente evitando el medio de contraste yodado hiperosmolar.

Además, la al menos una medida se selecciona de:

15 • restricción de la ingesta de proteínas

- contemplar procedimientos alternativos de formación de imágenes,

20 • reposición i.v. de la volemia con soluciones isotónicas de cloruro sódico o bicarbonato sódico,

• administración oral de N-acetilcisteína, preferentemente conjuntamente con cristaloides isotónicos i.v.

Las definiciones dadas en el presente documento en relación con el procedimiento de la presente invención se aplican preferentemente *mutatis mutandis* a lo siguiente.

25 La presente invención se refiere también a i) el uso del biomarcador IGFBP7, y opcionalmente, de al menos un biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (Interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP o ii) el uso de al menos un agente de detección para el biomarcador IGFBP7 y opcionalmente de al menos un agente de detección para un biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida de un paciente antes de un procedimiento quirúrgico o antes de la administración de un medio de contraste para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste.

El término "agente de detección" se conoce bien en la técnica. Si el biomarcador es un polipéptido o péptido, en particular si el biomarcador es IGFBP7, cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca o un péptido del tipo BNP, el agente de detección se une preferentemente específicamente a dicho marcador. Un agente de detección preferente es un anticuerpo que se une específicamente al biomarcador que se va a determinar. El término "anticuerpo" se usa en el presente documento en el sentido más amplio y engloba diversas estructuras de anticuerpos, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que presenten la actividad deseada de unión a antígenos. Preferentemente, el anticuerpo es un anticuerpo policlonal. Más preferentemente, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. Otro agente de fijación que se puede aplicar, en un aspecto, puede ser un aptámero que se une específicamente a al menos un marcador de la muestra. El término "unión específica" o "se une específicamente", cuando se refiere a un aptámero de ácidos nucleicos como agente de fijación, se refiere a una reacción de unión en la que un aptámero de ácidos nucleicos se une a la molécula diana correspondiente con una afinidad en el intervalo bajo de nM a pM. Aún en un aspecto, la muestra se retira del complejo formado entre el agente de fijación y el al menos un marcador antes de la medición del nivel del complejo formado. En consecuencia, en un aspecto, el agente de fijación se puede inmovilizar sobre un soporte sólido. Aún en un aspecto, la muestra se puede retirar del complejo formado sobre el soporte sólido aplicando una solución de lavado. El complejo formado será proporcional a la cantidad del biomarcador presente en la muestra.

Si el biomarcador es creatinina, el agente de detección puede ser ácido pícrico que forma un complejo con la creatinina.

Además, se proporciona un dispositivo adaptado para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención, comprendiendo dicho dispositivo

5 a) una unidad analizadora que comprende un agente de detección para determinar la cantidad de IGFBP7 (y opcionalmente al menos otro agente de detección para determinar la cantidad de un biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP [proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático], osteopontina, NGAL, IL-6 [interleucina 6], GDF-15 [factor de crecimiento y diferenciación 15], creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP) en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida de un paciente antes de un procedimiento quirúrgico o antes de la administración de un medio de contraste, y

10 b) una unidad analizadora para comparar la(s) cantidad(es) determinada(s) con una(s) cantidad(es) de referencia, con lo que se predice el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste, comprendiendo dicha unidad una base de datos con una cantidad (o cantidades) de referencia y un algoritmo diagnóstico implementado por ordenador para llevar a cabo la comparación.

15 Los niveles de referencia y los algoritmos diagnósticos preferentes se divulgan en otro lugar del presente documento.

20 De acuerdo con algunos modos de realización, una unidad analizadora se puede configurar para la detección óptica de un analito, por ejemplo un marcador, con una muestra. Una unidad analizadora ejemplar configurada para la detección óptica comprende un dispositivo configurado para convertir energía electromagnética en una señal eléctrica, que incluye detectores ópticos de un solo elemento y de múltiples elementos o de matriz. De acuerdo con la presente divulgación, un detector óptico puede vigilar una señal electromagnética óptica y proporcionar una señal de salida eléctrica o una señal de respuesta con respecto a una señal de referencia indicativa de la presencia y/o concentración de un analito en una muestra que está localizada en una trayectoria óptica. Dichos dispositivos también pueden incluir, por ejemplo, fotodiodos, incluyendo fotodiodos de avalancha, fototransistores, detectores fotoconductores, matrices lineales de sensores, detectores CCD, detectores CMOS, incluidos detectores de matrices CMOS, fotomultiplicadores y matrices fotomultiplicadoras. De acuerdo con determinados modos de realización, un detector óptico, tal como un fotodiodo o un fotomultiplicador, puede contener un sistema electrónico adicional de acondicionamiento o procesamiento de señales. Por ejemplo, un detector óptico puede incluir al menos un preamplificador, filtro electrónico o circuito integrado. Los preamplificadores adecuados incluyen, por ejemplo, preamplificadores de integración, transimpedancia y ganancia de corriente (espejo de corriente).

35 Además, una unidad analizadora del sistema puede incluir una o más unidades de incubación (por ejemplo, para mantener una muestra o un reactivo a una temperatura o intervalo de temperatura especificados). En algunos modos de realización, una unidad analizadora puede incluir un termociclador, incluir un termociclador en tiempo real, para someter una muestra a ciclos repetidos de temperatura y registrar un cambio del nivel de un producto de amplificación con la muestra.

40 Además, se divulga un kit adaptado para llevar a cabo un procedimiento de la presente invención que comprende un agente de detección para determinar la cantidad de IGFBP7 (y opcionalmente al menos otro agente de detección para determinar la cantidad de un biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP [proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático], osteopontina, IL-6 [interleucina 6], NGAL, GDF-15 [factor de crecimiento y diferenciación 15], creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP) en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida de un paciente antes de un procedimiento quirúrgico o antes de la administración de un medio de contraste, un estándar de referencia o estándares de referencia, así como instrucciones para llevar a cabo dicho procedimiento.

50 El término "kit", como se usa en el presente documento, se refiere a una colección de los componentes mencionados anteriormente, preferentemente, proporcionados por separado o en un único recipiente. El recipiente también comprende instrucciones para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención. Estas instrucciones pueden estar en forma de un manual o se pueden proporcionar por un código de programa informático que puede llevar a cabo las comparaciones a la que se hace referencia en los procedimientos de la presente invención y establecer un diagnóstico en consecuencia cuando se implementa en un ordenador o en un dispositivo de procesamiento de datos. El código de programa informático se puede proporcionar en un medio o dispositivo de almacenamiento de datos tal como un medio de almacenamiento óptico (por ejemplo, un disco compacto) o directamente en un ordenador o dispositivo de procesamiento de datos. Además, el kit comprenderá al menos un estándar para una referencia como se define anteriormente en el presente documento, es decir, una solución con un nivel predefinido para el biomarcador como se indica en el presente documento que representa un nivel de referencia.

60 En algunos modos de realización, un kit divulgado en el presente documento incluye al menos un componente o una combinación empaquetada de componentes para practicar un procedimiento divulgado. Por "combinación empaquetada" se entiende que los kits proporcionan un único paquete que contiene una combinación de uno o más componentes, tales como sondas (por ejemplo, un anticuerpo), controles, amortiguadores, reactivos (por ejemplo, conjugados y/o sustratos) instrucciones, y similares, como se divulga en el presente documento. Un kit que contiene un solo recipiente también se incluye dentro de la definición de

"combinación empaquetada". En algunos modos de realización, los kits incluyen al menos una sonda, por ejemplo, un anticuerpo (que tiene afinidad específica por un epítipo de un biomarcador como se divulga en el presente documento). Por ejemplo, los kits pueden incluir un anticuerpo que está marcado con un fluoróforo o un anticuerpo que es miembro de una proteína de fusión. En el kit, la sonda puede estar inmovilizada y puede estar inmovilizada en una conformación específica. Por ejemplo, se puede proporcionar una sonda inmovilizada en un kit para unirse específicamente a la proteína diana, detectar la proteína diana en una muestra y/o retirar la proteína diana de una muestra.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para ayudar a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a) obtener una muestra, preferentemente una muestra de sangre, suero o plasma de un sujeto como se indica anteriormente en relación con el procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda,

b) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 y, opcionalmente, la cantidad de al menos otro biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP en dicha muestra, y

c) proporcionar información sobre la cantidad determinada del biomarcador IGFBP7 y opcionalmente sobre la cantidad determinada de al menos otro biomarcador al médico especialista del sujeto, ayudando de este modo a predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste.

El médico especialista será el médico que solicitó la determinación del (de los) biomarcador(es). El procedimiento mencionado anteriormente ayudará al médico especialista a predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda. Por tanto, el procedimiento no engloba la predicción propiamente dicha.

La etapa a) del procedimiento mencionado anteriormente para obtener la muestra no engloba la extracción de la muestra del sujeto. Preferentemente, la muestra se obtiene recibiendo una muestra de dicho sujeto. Por tanto, la muestra puede haberse entregado.

La presente invención se refiere además a un procedimiento, preferentemente para ayudar a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, que comprende:

a) proporcionar una prueba para el biomarcador IGFBP7 y, opcionalmente, una prueba para al menos otro biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP, y

b) proporcionar instrucciones para el uso de los resultados analíticos obtenidos u obtenibles por dicha(s) prueba(s) en una muestra de sangre, suero o plasma de un paciente en la predicción del riesgo de que el paciente sufra una LRA durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste.

El propósito del procedimiento mencionado anteriormente es, preferentemente, la ayuda en la predicción del riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda.

Las instrucciones contendrán un protocolo para llevar a cabo el procedimiento para predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda como se describe anteriormente en el presente documento. Además, las instrucciones contendrán al menos un valor para una cantidad de referencia para IGFBP7 y opcionalmente al menos un valor para una cantidad de referencia para al menos otro biomarcador.

La "prueba" es preferentemente un kit adaptado para llevar a cabo el procedimiento de predicción del riesgo de LRA como se describe en otro lugar. El término "Kit" se explica a continuación en el presente documento. Por ejemplo, dicho kit comprenderá al menos un agente de detección para el biomarcador IGFBP7 y opcionalmente al menos un agente de detección para al menos otro biomarcador. Los agentes de detección para los biomarcadores se pueden proporcionar en un solo kit o en kits separados.

El resultado analítico obtenido u obtenible por dicha prueba es el valor de la cantidad del (de los) biomarcador(es).

**Predicción de lesión renal aguda basada en la determinación combinada de la cantidad de IGFBP7 y cistatina C.**

Las definiciones proporcionadas en relación con la predicción de LRA después de la intervención quirúrgica o la administración de un medio de contraste se aplican preferentemente a los siguientes modos de realización de la presente invención.

De forma ventajosa, se ha demostrado en el contexto de los estudios subyacentes a la presente invención que la determinación combinada de los biomarcadores IGFBP7 y cistatina C permite una predicción fiable de la LRA en un sujeto.

En consecuencia, la presente invención se refiere además a un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA), que comprende las etapas de:

(a) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) y la cantidad de cistatina C en una muestra de líquido corporal obtenida del paciente, y

(b) comparar las cantidades determinadas de dicho biomarcador con al menos una referencia.

En un modo de realización preferente, se predice el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste. En este caso, la cantidad del biomarcador como se indica en la etapa (a) se determina en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida del paciente antes de dicha administración de dicho medio de contraste.

Preferentemente, el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda se predice llevando a cabo la etapa adicional de c) predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda basándose en el resultado de la comparación realizada en la etapa b.

Como se expone en el presente documento en relación con el procedimiento de la presente invención para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico, el procedimiento es preferentemente un procedimiento *ex vivo* o *in vitro*. Lo mismo se aplica al procedimiento mencionado anteriormente.

El término "predecir el riesgo", como se usa en el presente documento, se refiere a evaluar la probabilidad de acuerdo con la cual un paciente sufrirá una lesión renal aguda dentro de un determinado intervalo pronóstico después de que se haya obtenido la muestra. El término, preferentemente, se refiere a predecir si existe o no un riesgo de lesión renal aguda. La predicción real puede comprender otras etapas tales como la confirmación de la predicción. Por tanto, el término "predecir" en el contexto de la presente invención engloba preferentemente ayudar al médico a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda. Un paciente que corre riesgo de lesión renal aguda preferentemente tiene un riesgo elevado en comparación con el riesgo promedio (de sufrir una lesión renal aguda) en una población de pacientes. Un paciente que no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste, preferentemente tiene un riesgo reducido en comparación con el riesgo promedio (de sufrir una lesión renal aguda) en una población de pacientes.

El término "predecir el riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico", como se usa en el presente documento, significa que el paciente que se va a analizar por el procedimiento de la presente invención se asigna al grupo de pacientes que corren riesgo de lesión renal aguda.

Preferentemente, el intervalo pronóstico que se va a aplicar en relación con el procedimiento mencionado anteriormente es un período de aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o en particular aproximadamente 1 semana, preferentemente después de que se haya obtenido la muestra que se va a someter a prueba. En un modo de realización preferente, dicho período es un período de aproximadamente 1 día. En otro modo de realización preferente, dicho período es un período de aproximadamente tres días.

El término "paciente"/"sujeto" se ha definido anteriormente. La definición se aplica, preferentemente, en consecuencia. Además de la definición anterior, el procedimiento anterior contempla que el paciente puede ser un paciente que no se somete a una intervención quirúrgica y/o que no recibe un medio de contraste.

En un modo de realización preferente del procedimiento mencionado anteriormente de la presente invención, el paciente es un paciente con septicemia. El término septicemia se conoce bien en la técnica. El término se

refiere preferentemente a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se debe a una infección. Los síntomas de septicemia son preferentemente fiebre, incremento de la frecuencia cardíaca, incremento de la frecuencia respiratoria y confusión. La septicemia se debe a una respuesta inmunitaria provocada por una infección. Una "infección" en el sentido de la presente invención es preferentemente una infección vírica, fúngica o bacteriana, preferentemente una infección bacteriana asociada con bacterias seleccionadas de *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococci* o *Pseudomonas aeruginosa*. La infección también puede ser una infección por un hongo seleccionado de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* o *Aspergillus fumigatus*. Una infección se diagnostica sobre la base de ensayos y criterios conocidos en general por el médico. Preferentemente, la infección se diagnostica sobre la base de un ensayo de cultivo bacteriano, por ejemplo, un medio de cultivo inoculado con una muestra del paciente, o basándose en procedimientos de diagnóstico molecular. Una infección por hongos se puede determinar, por ejemplo, basándose en los ensayos analíticos conocidos en general, tales como Septifast.

El término "septicemia" engloba preferentemente todos los estadios de la septicemia. En particular, el término engloba septicemia grave y choque séptico. La septicemia grave es la septicemia asociada con una función orgánica insuficiente o flujo sanguíneo insuficiente. El flujo sanguíneo insuficiente puede ponerse de manifiesto por una tensión arterial baja, nivel alto de lactato sanguíneo o baja diuresis. Los pacientes con choque séptico tienen una tensión arterial baja debido a una septicemia que no mejora después de la administración de líquidos intravenosos.

De acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, un paciente con septicemia es preferentemente un paciente que sufre una septicemia cuando se obtiene la muestra. Sin embargo, también se prevé que el paciente con septicemia no sufra una septicemia en el momento en que se obtiene la muestra, pero sufrirá una septicemia después de que se haya obtenido la muestra. Preferentemente, el paciente con septicemia sufre una septicemia dentro de una semana, o en particular dentro de tres días después de la obtención de la muestra.

En un modo de realización del procedimiento mencionado anteriormente, el sujeto es un paciente de la unidad de cuidados intensivos en el momento en que se obtiene la muestra.

La muestra que se va a analizar de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente es sangre, suero o plasma.

En un modo de realización preferente, el paciente que se va a someter a prueba padece enfermedad renal crónica (en particular en el momento en que se obtiene la muestra). En otro modo de realización preferente, el paciente que se desea someter a prueba no padece enfermedad renal crónica (en particular en el momento en que se obtiene la muestra).

El procedimiento mencionado anteriormente comprende la determinación de las cantidades de dos marcadores, IGFBP7 y cistatina C. Los marcadores se determinan en otro lugar del presente documento. Preferentemente, dichas cantidades se comparan con cantidades de referencia. Por tanto, se prevé que la cantidad de IGFBP7 se compare con una cantidad de referencia y la cantidad de cistatina C se compare con una cantidad de referencia. Preferentemente, las cantidades incrementadas de los dos marcadores en comparación con las cantidades de referencia son indicativas de un sujeto que corre riesgo de LRA. También preferentemente, las cantidades disminuidas de los dos marcadores en comparación con las cantidades de referencia son indicativas de un sujeto que no corre riesgo de LRA.

En un modo de realización preferente del procedimiento mencionado anteriormente de la presente invención, dicho procedimiento comprende además la etapa de recomendar y/o iniciar al menos una medida, si se predice que el paciente corre riesgo de LRA. Dichas medidas se describen en otro lugar del presente documento.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para ayudar a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- a) obtener una muestra, preferentemente una muestra de sangre, suero o plasma de un sujeto como se indica en el presente documento en relación con el procedimiento mencionado anteriormente para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda,
- b) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 y la cantidad de cistatina C en dicha muestra, y
- c) proporcionar información sobre la cantidad determinada del biomarcador IGFBP7 y sobre la cantidad determinada de cistatina C al médico especialista del sujeto, ayudando de este modo a predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda.

Para las definiciones, véase también el procedimiento mencionado anteriormente para ayudar a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda.

5 La presente invención se refiere además a un procedimiento, preferentemente para ayudar a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda, que comprende:

- a) proporcionar una prueba para el biomarcador IGFBP7 y una prueba para el biomarcador cistatina C, y  
 10 b) proporcionar instrucciones para el uso de los resultados analíticos obtenidos u obtenibles por dichas pruebas en una muestra de sangre, suero o plasma de un paciente en la predicción del riesgo de que el paciente sufra una LRA.

15 La presente invención se refiere también a i) el uso del biomarcador IGFBP7, y del biomarcador cistatina C o ii) el uso de al menos un agente de detección para el biomarcador IGFBP7 y de al menos un agente de detección para el biomarcador cistatina C en una muestra de líquido corporal obtenida de un paciente que predice el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA). Las definiciones anteriores se aplican en consecuencia.

20 Las figuras muestran:

Figura 1 Niveles de IGFBP7 el día anterior a la intervención en 82 adultos no seleccionados sometidos a una intervención cardíaca, así como 4 y 24 horas después de la finalización de la CEC (que se definió como el tiempo 0). Se registró LRA posoperatoria dentro de los 3 días posteriores a la intervención, como se define por los criterios de creatinina sérica de la Red de Lesión Renal Aguda, dentro de los 3 días posteriores a la intervención en 29 casos. Se proporcionan medianas de la concentración de IGFBP7 (ng/ml) en diferentes momentos (antes de la intervención, 4 y 24 horas después de la intervención) para pacientes con (n = 29/82, cajas negras) y sin LRA (n = 53/82, cajas blancas).

Figura 2 Niveles de IGFBP7 en pacientes sometidos a una intervención cardíaca con ERC preexistente: se midieron las concentraciones plasmáticas de IGFBP7 el día anterior a la intervención en 82 adultos no seleccionados sometidos a una intervención cardíaca, así como 4 y 24 horas después de la finalización de la CEC (que se definió como el tiempo 0). Se registró LRA posoperatoria dentro de los 3 días posteriores a la intervención, como se define por los criterios de creatinina sérica de la Red de Lesión Renal Aguda, dentro de los 3 días posteriores a la intervención en 29 casos. Se proporcionan medianas de la concentración de IGFBP7 (ng/ml) en diferentes momentos (antes de la intervención, 4 y 24 horas después de la intervención) para el subgrupo con ERC con (n = 19/32, cajas negras) y sin LRA (n = 13/32, cajas blancas).

Figura 3 Niveles de IGFBP7 en pacientes sometidos a una intervención cardíaca sin ERC preexistente: se midieron las concentraciones plasmáticas de IGFBP7 el día anterior a la intervención en 82 adultos no seleccionados sometidos a una intervención cardíaca, así como 4 y 24 horas después de la finalización de la CEC (que se definió como el tiempo 0). Se registró LRA posoperatoria dentro de los 3 días posteriores a la intervención, como se define por los criterios de creatinina sérica de la Red de Lesión Renal Aguda, dentro de los 3 días posteriores a la intervención en 29 casos. Se proporcionan medianas de la concentración de IGFBP7 (ng/ml) en diferentes momentos (antes de la intervención, 4 y 24 horas después de la intervención) para el subgrupo sin ERC con (n = 10/50, cajas negras) y sin LRA (n = 40/50, cajas blancas).

Figura 4 Niveles de IGFBP7 en pacientes sometidos a una intervención cardíaca en muestras de orina (fig. 4a) y en muestras de plasma (fig. 4b). El marcador se determinó en un subgrupo de 34 pacientes (para conocer más detalles, véase el ejemplo 4).

Figura 5 Se determinaron las concentraciones plasmáticas de IGFBP7 en 67 pacientes de la UCI y se proporcionan medianas de la concentración (ng/ml) para varios subgrupos de pacientes con septicemia de diferente gravedad y diferentes estadios de LRA.

## EJEMPLOS

25 Los siguientes ejemplos ilustrarán la invención. Sin embargo, no se interpretarán como limitantes del alcance de la invención.

### Ejemplo 1: Asociación de los niveles circulantes de IGFBP7 con la LRA en el entorno perioperatorio

30 Se investigó la asociación de los niveles circulantes de IGFBP7 con la LRA en pacientes sometidos a una intervención cardíaca sometidos a una intervención cardíaca usando circulación extracorpórea (CEC) en el

Hospital Universitario de Erlangen. Se excluyó a los pacientes con enfermedad renal terminal, trasplante renal previo y medicación inmunodepresora. Los pacientes que presentaron LRA después de la intervención tenían concentraciones plasmáticas de IGFBP7 significativamente mayores frente a los pacientes que no sufrían LRA en todos los tiempos investigados (véase la tabla 1). La mediana del valor de la IGFBP7 preoperatoria para toda la cohorte fue de 167 ng/ml. La IGFBP7 preoperatoria estaba elevada en los pacientes con LRA frente a sin LRA (206 frente a 158). La IGFBP7 también estaba significativamente elevada en los pacientes con LRA en todos los tiempos del posoperatorio (4 horas y 24 horas; figura 1).

**Conclusión:**

⇒ Los valores absolutos del biomarcador IGFBP7 muestran un buen resultado pronóstico incluso antes de la intervención, así como a las 4 y 24 horas después de la intervención.

**Tabla 1:** Concentraciones de IGFBP7 en pacientes sometidos a una intervención cardíaca con LRA frente a sin ella. Se midieron las concentraciones plasmáticas de IGFBP7, creatinina, cistatina C, L-FABP y osteopontina el día antes de la intervención en 82 adultos no seleccionados sometidos a una intervención cardíaca, así como 4 y 24 horas después de la finalización de la CEC (que se definió como el tiempo 0). Se registró LRA posoperatoria dentro de los 3 días posteriores a la intervención, como se define por los criterios de creatinina sérica de la Red de Lesión Renal Aguda, dentro de los 3 días posteriores a la intervención en 29 casos. Se proporcionan medianas de la concentración de IGFBP7 (ng/ml) en diferentes momentos (antes de la intervención, 4 y 24 horas después de la intervención) para todos los sujetos del estudio, así como para los subgrupos con y sin LRA. De los 29 pacientes, 26 tenían LRA en estadio I, 1 LRA en estadio II y 2 LRA en estadio III. Todos los estadios se pudieron predecir, incluida la LRA en estadio I, es decir, una forma leve de LRA.

Tiempo de muestreo	Mediana de la concentración de IGFBP7 (ng/ml)		
	Todos	Sin LRA (n = 53)	Con LRA (n = 29)
Antes de la intervención	167 (110-361)	158 (110-301)	206 (128-361)
4 h después de la intervención	158 (86-343)	148 (86-236)	186 (119-343)
24 h después de la intervención	167 (89-378)	148 (89-295)	200 (127-378)

**EJEMPLO 2: Asociación de la IGFBP7 circulante con la LRA en subgrupos con y sin ERC preexistente**

Se investigó también la asociación de la IGFBP7 circulante a la LRA en subgrupos de pacientes sometidos a una intervención cardíaca con frente a sin ERC crónica preexistente. 32/82 (39 %) de los pacientes observados tenían ERC diagnosticada. El subgrupo de pacientes con ERC preexistente tuvo una proporción mayor de pacientes con LRA frente al subgrupo sin ERC (59 % frente al 20 %) como se demuestra en la Tabla 2.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de IGFBP7 en asociación con la LRA en pacientes sometidos a una intervención cardíaca antes de la intervención y 4 y 24 horas después. En el subgrupo de pacientes con ERC preexistente, 19/32 pacientes presentaron LRA. En el subgrupo de pacientes de pacientes sin ERC, 10/40 presentaron LRA.

**Conclusión:**

⇒ La IGFBP7 muestra un buena validez pronóstica en ambos subgrupos de pacientes con o sin enfermedad renal crónica (ERC) preexistente (figuras 2 y 3). Las concentraciones plasmáticas de IGFBP7 antes de la intervención tienen un ABC próxima a 0,8, lo que sugiere la asociación de la IGFBP7 con el riesgo de presentar LRA después de la intervención.

**Tabla 2:** ERC en la cohorte del estudio: se proporcionan las características clínicas de la cohorte del estudio en relación con los subgrupos de pacientes sometidos a una intervención cardíaca con o sin ERC preexistente.

	Sin LRA	Con LRA	Todos
Sin ERC preexistente	n = 40 (80 %)	n = 10 (20 %)	n = 50 (100 %)
ERC preexistente	n = 13 (41 %)	n = 19 (59 %)	n = 32 (100 %)

**EJEMPLO 3: Combinación de la IGFBP7 con otros biomarcadores seleccionados del grupo de creatinina, L-FABP, OPN, CisC, NGAL en asociación con la LRA en el entorno perioperatorio**

Se investigó la asociación de las concentraciones plasmáticas circulantes de IGFBP7, creatinina, L-FABP, OPN y CisC con la LRA en pacientes sometidos a una intervención cardíaca usando circulación extracorpórea (CEC) en el Hospital Universitario Erlangen. Se excluyó a los pacientes con enfermedad renal terminal, trasplante renal previo y medicación inmunodepresora. El día anterior a la intervención se midieron los biomarcadores en 82 adultos no seleccionados que se sometieron a una intervención cardíaca, así como a las 4 y 24 horas después de la finalización de la CEC (que se definió como el tiempo 0). Se registró LRA posoperatoria dentro de los 3 días posteriores a la intervención, como se define por los criterios de creatinina sérica de la Red de Lesión Renal Aguda, dentro de los 3 días posteriores a la intervención en 29 casos. Se realizó el análisis de la curva de COR usando la IGFBP7, CisC, L-FABP, OPN y creatinina plasmáticas preoperatorias para predecir la LRA y tuvo un estadístico c de 0,80, 0,74, 0,6, 0,67 y 0,66.

A las 4 y 24 horas después de la intervención, la IGFBP7, CisC, L-FABP, OPN, NGAL y creatinina tenían un estadístico c en su asociación con la LRA de 0,83/0,85, 0,78/0,80, 0,73/0,82, 0,75/0,75, 0,71/0,78.

La IGFBP7 tuvo el mejor estadístico c de 0,8/0,83/0,85 en todos los tiempos de medición investigados del entorno perioperatorio en su asociación con la LRA frente a la L-FABP, creatinina, OPN, NGAL y CisC.

Además, la Tabla 3 demuestra que el estadístico c de todos los biomarcadores se está elevando a lo largo del tiempo en los pacientes con LRA, con el máximo valor (0,80) para la IGFBP7 ya en el muestreo preoperatorio. CisC, creatinina, OPN, NGAL y L-FABP parecen comportarse de forma más o menos similar en términos de cinética en el contexto de la LRA.

**Conclusión:**

⇒ Los estadísticos c de la IGFBP7 muestran un buena validez pronóstica superior a todos los demás biomarcadores investigados antes de la intervención, así como 4 y 24 horas después de la intervención.

⇒ La combinación de la IGFBP7 con biomarcadores seleccionados del grupo de CisC, creatinina, OPN, NGAL y L-FABP permite la predicción temprana (antes de la intervención) del riesgo de LRA y proporciona información cinética adicional sobre la dinámica de la sobrecarga en el entorno perioperatorio.

Tabla 3: Estadístico c de la IGFBP7, Creap, CisC, NGAL, OPN para predecir la LRA en pacientes sometidos a una intervención cardíaca a lo largo del tiempo: se midieron las concentraciones plasmáticas de IGFBP7, CisC, L-FABP, OPN y creatinina el día anterior a la intervención en 82 adultos no seleccionados sometidos a una intervención cardíaca, así como 4 y 24 horas después de la finalización de la CEC (que se definió como el tiempo 0). Se registró la LRA posoperatoria dentro de los 3 días posteriores a la intervención, como se define por los criterios de creatinina sérica de la Red de Lesión Renal Aguda, dentro de los 3 días posteriores a la intervención en 29 casos. Se proporcionan análisis de la curva de COR para la IGFBP7, CisC, L-FABP, OPN, NGAL y creatinina plasmáticas medidas en diferentes tiempos en el entorno perioperatorio (muestreo preoperatorio, 4 y 24 horas después de la intervención). Se proporcionan valores absolutos de los estadísticos c, así como incrementos relativos y absolutos.

	Valores absolutos			Incremento relativo		Incremento absoluto	
	Valores del ABC						
	Antes	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h
IGFBP7	0,80	0,83	0,85	0,57	0,66	0,51	0,62
CisC	0,74	0,78	0,80	0,52	0,70	0,63	0,70
L-FABP	0,60	0,73	0,82	0,65	0,74	0,71	0,73
OPN	0,67	0,75	0,75	0,56	0,59	0,63	0,70
Creatinina	0,66	0,71	0,78	0,60	0,82	0,57	0,84
NGAL	0,68	0,80	0,84	0,60	0,72	0,78	0,82

**EJEMPLO 4: Determinación de la IGFBP7 en muestras de orina de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica (experimentos de comparación).**

Se determinó la IGFBP7 urinaria en un subgrupo de los pacientes descritos en el ejemplo 1. Se incluyó a 34 pacientes en este estudio: 23 sin LRA, 9 con LRA en estadio I, 1 con LRA en estadio II, 1 con LRA en estadio III. Para cada uno de los pacientes, excepto 2, se extrajeron muestras en tres tiempos, lo que da como resultado 102 mediciones.

La IGFBP7 urinaria se midió usando la prueba NephroCheck® de Astute Medical Inc (San Diego, CA, EE. UU.). Las mediciones para la determinación de los niveles de concentración de IGFBP7 se realizaron de acuerdo con las instrucciones de uso. De acuerdo con las instrucciones de uso, la prueba está destinada a usarse junto con la evaluación clínica en pacientes que actualmente tienen o han tenido en las últimas 24

horas insuficiencia cardiovascular y/o respiratoria aguda y son pacientes de la UCI, como ayuda en la evaluación de riesgos de lesión renal aguda (LRA) moderada o grave dentro de las 12 horas desde la evaluación del paciente. La prueba predice la LRA basándose en una puntuación de riesgo que tiene en cuenta el nivel de TIMP2 urinario e IGFBP7 urinaria. Sin embargo, también es posible la evaluación de las concentraciones urinarias de IGFBP7 independientemente del TIMP2. Por lo tanto, la prueba se podría usar para estudios comparativos. La medición de la IGFBP7 urinaria en las muestras de orina humana se realizó con el medidor Astute 140®.

Para los experimentos de comparación, se determinó la IGFBP7 plasmática con Elecsys en el mismo subgrupo de 34 pacientes.

En la fig. 4a se muestran los resultados para la IGFBP7 urinaria, en la fig. 4b se muestran los resultados para la IGFBP7 plasmática con Elecsys. Se muestran los resultados para las muestras obtenidas antes de la intervención y 4 horas y 24 horas después de la intervención con LRA (diagramas de cajas de la derecha) y sin LRA (diagramas de cajas de la izquierda). Los puntos negros pequeños indican pacientes sin LRA o pacientes con LRA en estadio I, los puntos más grandes son pacientes con LRA en estadio II y III. La figura contiene valores de p de la prueba de Wilcoxon. Los valores de p bajos sugieren una diferencia significativa de los niveles de biomarcadores en los grupos con LRA y sin LRA.

Como se puede deducir de la figura 4b, la determinación de la IGFBP7 en muestras de plasma obtenidas antes de la intervención permite una predicción fiable de la LRA en el subgrupo analizado ( $p < 0,1$ ). De forma ventajosa, se pueden predecir todas las formas de LRA, incluso las formas leves tales como el estadio I.

#### **EJEMPLO 5: Determinación de la IGFBP7 en muestras obtenidas de pacientes antes de la administración de un medio de contraste.**

El "estudio del dolor torácico agudo" incluyó a participantes que presentaban dolor torácico agudo (>18 años). Los criterios de exclusión comprendían embarazo, LRA preexistente de acuerdo con KDIGO o TRS preexistente. Se realizaron análisis retrospectivos de biomarcadores en subgrupos.

La IGFBP7, CisC y creatinina se miden en el subgrupo de pacientes con coronariografía (que comprende IMEST, no IMEST, AI) y se correlacionan con la LRA inducida por el medio de contraste frente a la ausencia de LRA. Se usaron diferentes agentes de contraste.

Se examinan muestras de plasma y orina obtenidas antes de la administración del medio de contraste (0 h) y 12 horas después (12 h) (150 pacientes).

15 pacientes habían presentado LRA mientras que 135 pacientes no presentaron LRA. Se administraron los mismos medios de contraste a los participantes que presentaron LRA, frente a los participantes que no presentaron LRA.

El cálculo estadístico admite que un número mínimo de 15 pacientes con LRA es suficiente para detectar biomarcadores con una magnitud del efecto correspondiente a un ABC de 0,75. Tiene que haber al menos 15 pacientes con LRA en el subestudio de biomarcadores, suponiendo una tasa de acontecimientos del 10 %.

La IGFBP7 y la CisC se miden en el plasma de 150 participantes del "estudio de dolor torácico agudo", obtenido antes de la administración del medio de contraste. La mediana de las concentraciones plasmáticas de IGFBP7 se compara con respecto a la asociación con el criterio principal de valoración de LRA frente a ausencia de LRA. Se observan niveles alterados de IGFBP7 en los participantes que presentan LRA inducida por el medio de contraste ( $n = 15$ ) frente quienes no presentan LRA ( $n = 135$ ).

Se observan diferentes patrones de niveles de IGFBP7 y CisC. Los niveles de IGFBP7 observados están alterados en muestras obtenidas antes de la administración del medio de contraste en pacientes con presencia de LRA inducida por el medio de contraste. Los niveles de CisC muestran una elevada correlación con los estadios de LRA.

#### **Ejemplo 6: Determinación de la IGFBP7 en muestras de pacientes ingresados en la UCI**

Se midieron las concentraciones plasmáticas de IGFBP7, creatinina y CisC en 67 pacientes los días 0, 1, 2, 3 y 7 después de su llegada a la unidad de cuidados intensivos (UCI). La mayoría de los pacientes presentaron septicemia. En resumen, se hallaron 8 pacientes sin septicemia durante su estancia en la UCI, 11 pacientes con septicemia, 21 pacientes con septicemia grave y 27 pacientes con choque séptico. La mayoría de los pacientes presentaron LRA como se define por los criterios de creatinina sérica de la Red de Lesión Renal Aguda. En resumen, 19 pacientes no presentaron LRA, 9 pacientes presentaron LRA en estadio I, 8 pacientes presentaron LRA en estadio II y 31 pacientes presentaron LRA en estadio III. Más del 70 % de los pacientes con LRA en estadios II-III se hallaban en subgrupos con septicemia grave y choque séptico.

La figura 5 muestra los niveles de IGFBP7 obtenidos de pacientes de la UCI en las primeras muestras tomadas después de su inclusión en el estudio. La primera muestra se tomó para la mayoría de los pacientes a su llegada a la UCI o 1 día después.

5

Se proporciona la mediana de los niveles de IGFBP7 para subgrupos de pacientes sin septicemia, con septicemia, con septicemia grave y con choque séptico divididos por ausencia o presencia de LRA en estadios II-III. Se halló que los pacientes de la UCI que presentaron LRA en estadios II-III tenían concentraciones plasmáticas de IGFBP7 significativamente elevadas en las muestras tomadas en el primer tiempo durante su estancia en la UCI frente a los pacientes sin LRA con septicemia de igual gravedad.

10

Se observó una correlación moderada entre las concentraciones plasmáticas de IGFBP7 en la visita 1 y los estadios de LRA dentro de todo el colectivo (coeficiente de correlación de Spearman  $R = 0,5$ ,  $p < 0,01$ ) y dentro de los pacientes con septicemia de similar gravedad. Por el contrario, no se observó correlación con los estadios de septicemia para la IGFBP7 (coeficiente de correlación de Spearman  $R = 0,26$ ,  $p < 0,01$ ).

15

La CisC mostró asociaciones más estrechas con los estadios de LRA (coeficiente de correlación de Spearman  $R = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ).

20

Se observaron diferentes patrones de niveles circulantes de IGFBP7 y CisC en muestras de plasma obtenidas los días 0, 1, 2, 3 y el día 7 después de la llegada a la UCI para pacientes individuales. Un paciente presentó choque séptico grave y LRA en estadio III. Se halló que la IGFBP7 estaba elevada un día antes de que se pudieran observar niveles mayores de cistatina C o creatinina. Los niveles de IGFBP7 los días 0, 1, 2, 3 y 7 fueron: 462 ng/ml, 442 ng/ml, 337 ng/ml, 279 ng/ml y 335 ng/ml. Los niveles de CisC los días 0, 1, 2, 3 y 7 fueron: 1,55 µg/ml, 2,62 µg/ml, 2,91 µg/ml, 2,83 µg/ml y 3,43 µg/ml. Los niveles de creatinina los días 0, 1, 2, 3 y 7 fueron: 0,92 mg/dl, 1,62 mg/dl, 1,86 mg/dl, 1,98 mg/dl y 0,99 mg/dl.

25

#### Conclusiones:

30

Como se puede deducir de la figura 5, la determinación de la IGFBP7 en muestras de plasma obtenidas en la UCI permite una predicción fiable de la LRA en pacientes con septicemia de igual gravedad y en todo el grupo. De forma ventajosa, todas las formas de LRA, como se muestra para los estadios II y III, se pueden predecir incluso en pacientes de la UCI con alto grado de inflamación y septicemia.

35

La determinación de la IGFBP7 en muestras de plasma obtenidas a la llegada a la UCI o 1 día después permite una predicción temprana de LRA en pacientes con septicemia. La combinación de la IGFBP7 con CisC o creatinina permite la predicción temprana del riesgo de LRA el primer día después del ingreso en la UCI y proporciona información cinética adicional sobre la dinámica de la sobrecarga dentro de la semana siguiente.

40

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, que comprende las etapas de:
- (a) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico o antes de dicha administración de un medio de contraste, y
- (b) comparar la cantidad determinada de dicho biomarcador con una referencia.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho paciente es un paciente humano.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que se predice el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico, y en el que la muestra de sangre, suero o plasma es del paciente antes de dicho procedimiento quirúrgico.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la muestra es de un paciente que no es un paciente de la unidad de cuidados intensivos.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la muestra se ha obtenido dentro de las cuatro semanas anteriores a dicho procedimiento quirúrgico o a la administración del medio de contraste, o en el que dicha muestra se ha obtenido dentro de una semana anterior a dicho procedimiento quirúrgico o a la administración del medio de contraste.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha referencia es un valor predeterminado.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que una cantidad del biomarcador IGFBP7 superior a la referencia indica que el paciente corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste, o en el que una cantidad del biomarcador IGFBP7 inferior a la referencia indica que el paciente no corre riesgo de lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha referencia es una cantidad de IGFBP7 en un paciente o grupo de pacientes que se sabe que han sufrido una lesión renal aguda después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste, o en el que dicha referencia es una cantidad de IGFBP7 en un paciente o grupo de pacientes que se sabe que no han sufrido una lesión renal aguda después de un procedimiento quirúrgico o después de la administración de un medio de contraste.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además la determinación de la cantidad de al menos un biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP.
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el paciente padece enfermedad renal crónica, y/o en el que dicho procedimiento quirúrgico es una intervención que conlleva anestesia, en particular anestesia general, y/o ventilación mecánica, y/o en el que dicho procedimiento quirúrgico es una intervención cardíaca, en particular en el que dicha intervención cardíaca es una intervención de injerto de revascularización coronaria (RVC).
11. Uso del biomarcador IGFBP7 y, opcionalmente, de al menos otro biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF- 15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP; o uso de al menos un agente de detección para el biomarcador IGFBP7 y opcionalmente de al menos otro agente de detección para un biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF- 15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP en una muestra de sangre, suero o plasma de un paciente antes de un

procedimiento quirúrgico o antes de una administración de un medio de contraste para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA) durante o después de un procedimiento quirúrgico, o después de la administración de un medio de contraste.

5 12. Un procedimiento para predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA), que comprende las etapas de:

(a) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7) y la cantidad de cistatina C en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente, y

10

(b) comparar las cantidades determinadas de dicho biomarcador con al menos una referencia.

13. Uso de i) el biomarcador IGFBP7 y el biomarcador cistatina C o de ii) al menos un agente de detección para el biomarcador IGFBP7 y de al menos un agente de detección para el biomarcador cistatina C en una muestra de sangre, suero o plasma obtenida de un paciente que predicen el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda (LRA).

15

14. El procedimiento de la reivindicación 12 o el uso de la reivindicación 13, en el que el paciente es un paciente con septicemia.

20

15. Un procedimiento para ayudar a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

25

a) determinar la cantidad del biomarcador IGFBP7 y, opcionalmente, la cantidad de al menos otro biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP en una muestra de sangre, suero o plasma de dicho paciente, y

30

b) proporcionar información sobre la cantidad determinada del biomarcador IGFBP7 y opcionalmente sobre la cantidad determinada de al menos otro biomarcador al médico especialista del paciente, ayudando de este modo a predecir el riesgo de que el paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste.

35

16. Un procedimiento para ayudar a predecir el riesgo de que un paciente sufra una lesión renal aguda durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste, que comprende:

40

a) proporcionar una prueba para el biomarcador IGFBP7 y, opcionalmente, una prueba para al menos otro biomarcador seleccionado del grupo de cistatina C, L-FABP (proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático), osteopontina, IL-6 (interleucina 6), NGAL, GDF-15 (factor de crecimiento y diferenciación 15), creatinina, una troponina cardíaca y un péptido del tipo BNP, y

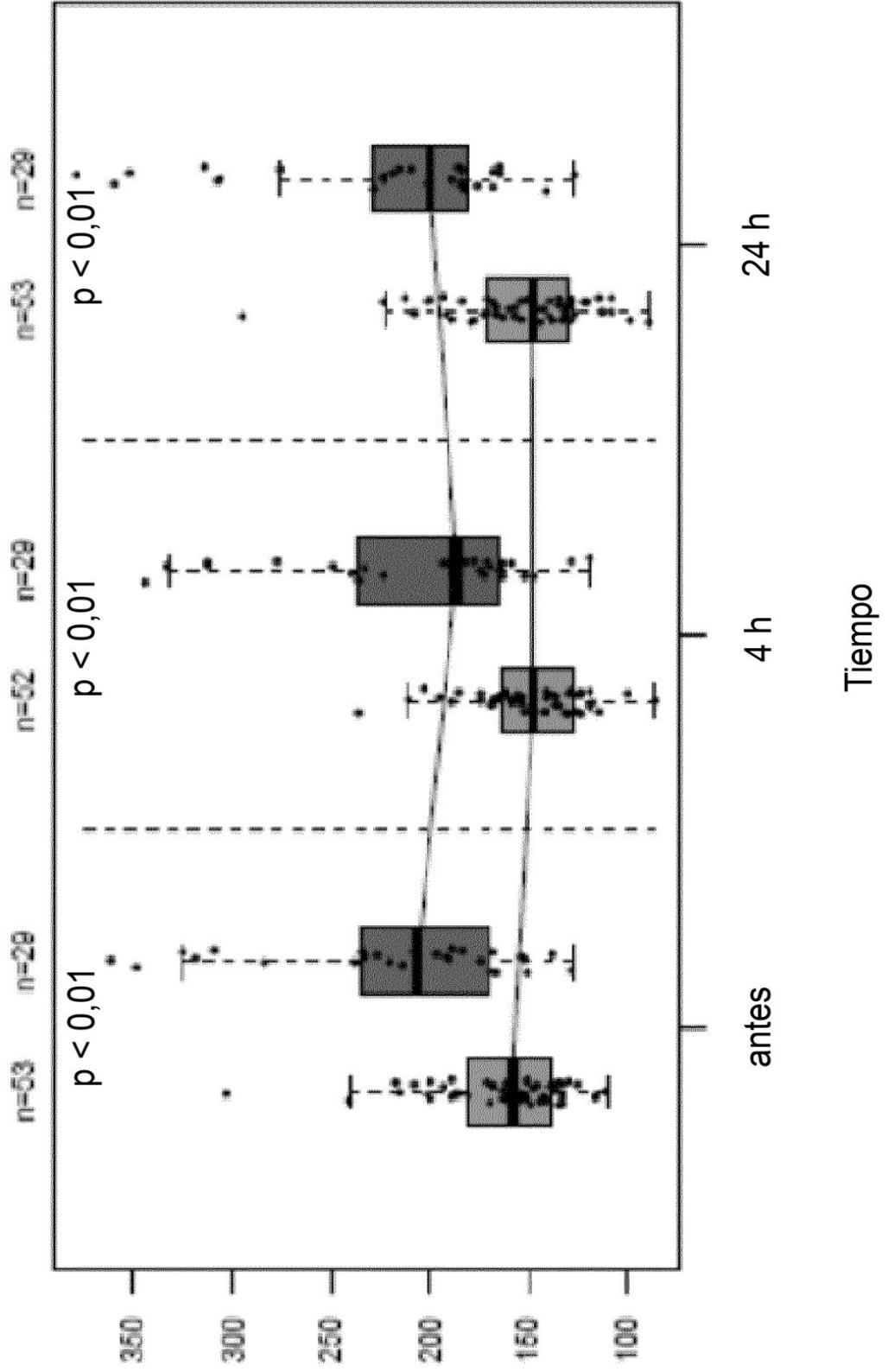
45

b) proporcionar instrucciones para el uso de los resultados analíticos obtenidos u obtenibles por dicha(s) prueba(s) en una muestra de sangre, suero o plasma de un paciente en la predicción del riesgo de que el paciente sufra una LRA durante o después de un procedimiento quirúrgico, o de que sufra una lesión renal aguda (LRA) después de la administración de un medio de contraste.

50

Figura 1

**IBP7 [pg/ml]: todos los pacientes**



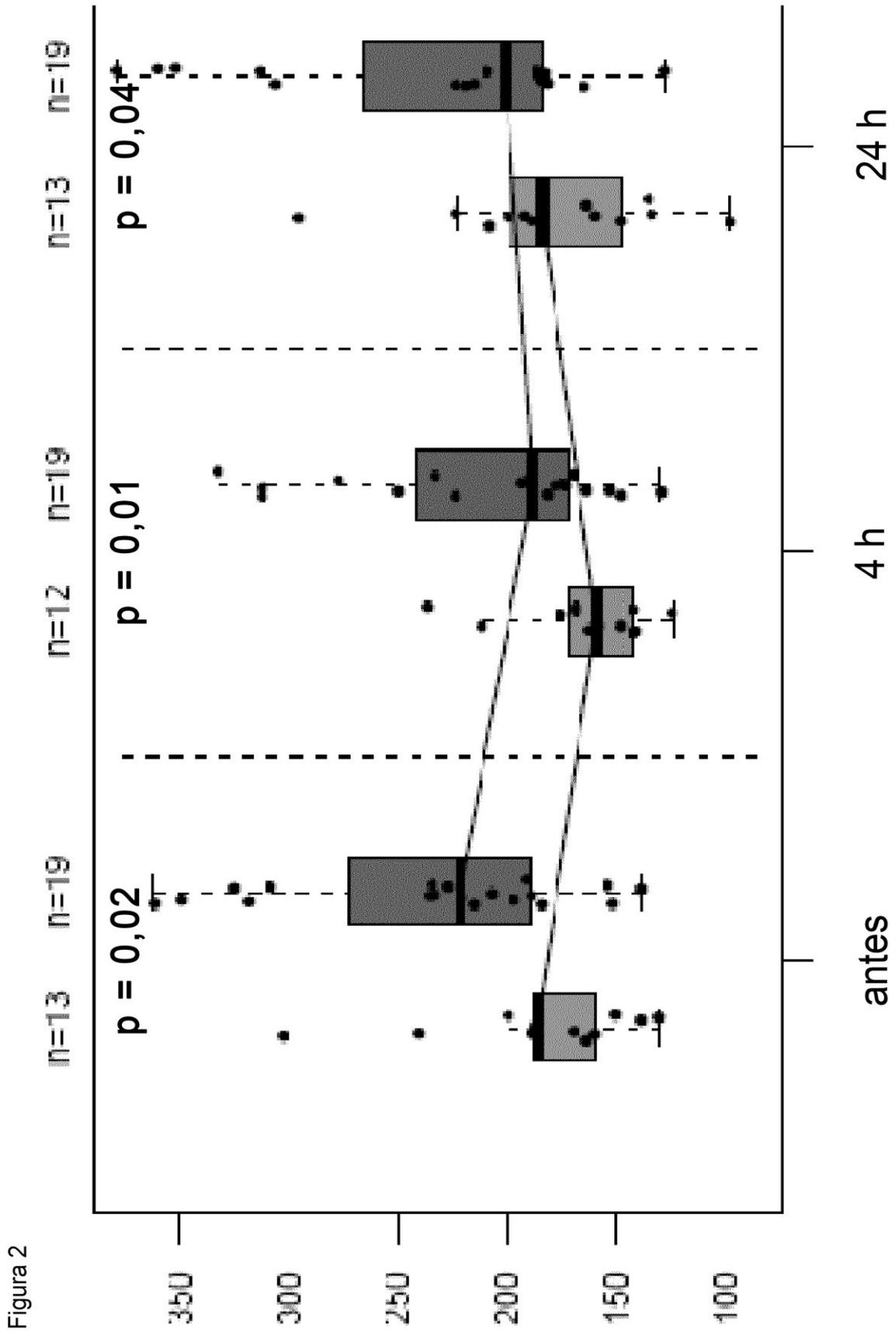


Figura 2

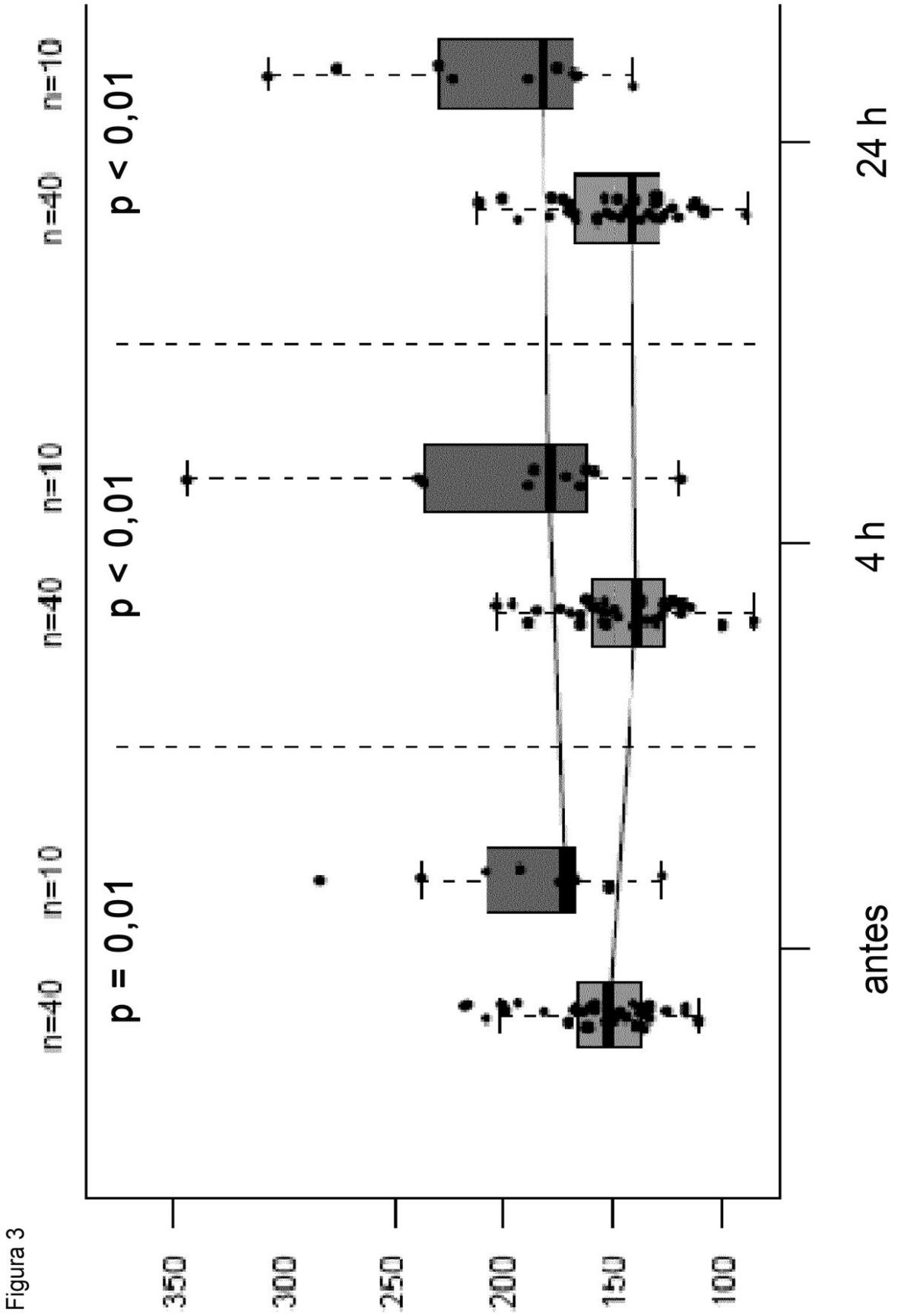


Figura 3

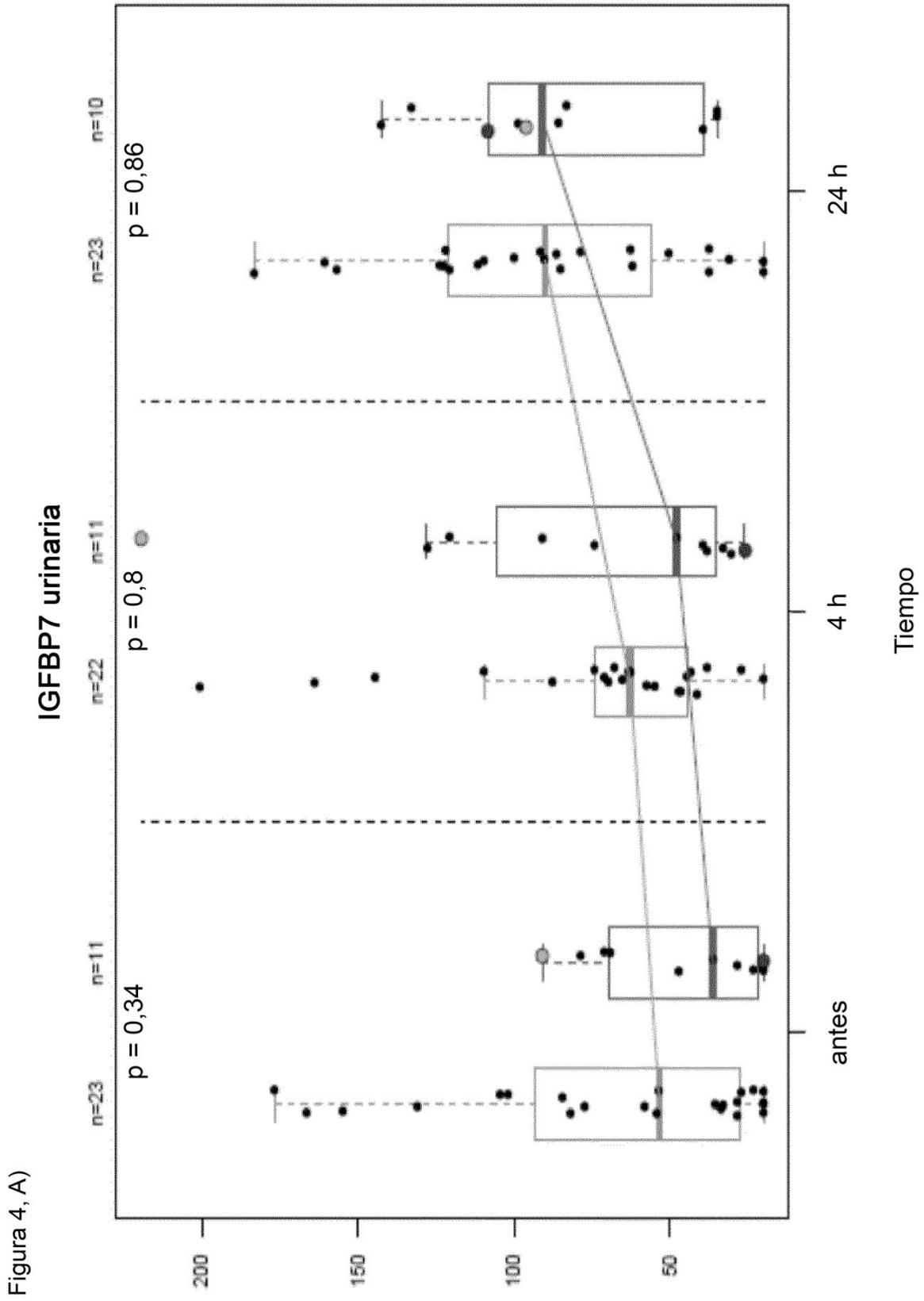


Figura 4, A)

