

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 138**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 16165742 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3112871**

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

30 Prioridad:

20.12.2009 US 288327 P
26.02.2010 US 308861 P
06.11.2010 US 410879 P
06.11.2010 US 410880 P
06.11.2010 US 410875 P
06.11.2010 US 410878 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 818 138 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/288 327 presentada el 20 de diciembre de 2009, solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/308 861 presentada el 26 de febrero de 2010, solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/410 875 presentada el 6 de noviembre de 2010, solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/410 878 presentada el 6 de noviembre de 2010, solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/410 879 presentada el 6 de noviembre de 2010 y
10 solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/410 880 presentada el 6 de noviembre de 2010.

Antecedentes de la invención

- 15 Lo comentado a continuación sobre los antecedentes de la invención se proporciona simplemente para ayudar al lector a comprender la invención y no se admite describir ni constituir ninguna técnica anterior a la presente invención.

20 El riñón es responsable de la excreción de agua y solutos del cuerpo. Sus funciones incluyen el mantenimiento del equilibrio de ácidos y bases, la regulación de las concentraciones de electrolitos, el control del volumen sanguíneo y regulación de la presión sanguínea. Como tal, la pérdida de la función renal por lesión y/o enfermedad produce morbilidad y mortalidad sustancial. Se proporciona un análisis detallado de lesiones renales en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830. La enfermedad y/o lesión renal puede ser aguda o crónica. La enfermedad renal aguda y crónica se describe de la siguiente manera (de Current Medical
25 Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed, McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815): "La insuficiencia renal aguda es el empeoramiento de la función renal durante horas a días, que produce la retención de residuos nitrogenados (tal como nitrógeno ureico) y creatinina en la sangre. La retención de estas sustancias se denomina azoemia. La insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica) es el resultado de una pérdida anómala de función renal durante meses a años".

30 La insuficiencia renal aguda (IRA, también conocida como lesión renal aguda, LRA) es una reducción repentina (normalmente detectada en aproximadamente 48 horas a 1 semana) en la filtración glomerular. Esta pérdida de capacidad de filtración produce la retención de productos residuales nitrogenados (urea y creatinina) y no nitrogenados que normalmente se excretan por el riñón, una reducción en la producción de orina, o ambas cosas. Se describe que la IRA complica aproximadamente el 5 % de los ingresos hospitalarios, el 4-15 % de las cirugías de derivación cardiopulmonar y hasta el 30 % de ingresos de cuidados intensivos. LA IRA se puede categorizar como de etiología
35 prerrenal, renal intrínseca o posrenal. La enfermedad renal intrínseca se puede dividir adicionalmente en anomalías glomerulares, tubulares, intersticiales y vasculares. Las causas principales de la IRA se describen en la siguiente tabla, que está adaptada del Merck manual, 17ª ed., capítulo 222:

Tipo	Factores de riesgo
Prerrenal	
Disminución del volumen de ECF	Diuresis excesiva, hemorragia, pérdidas de GI, pérdida de líquido intravascular en el espacio extravascular (debido a ascitis, peritonitis, pancreatitis, o quemaduras), pérdida de piel y membranas mucosas, estados de disminución de sal y agua renales
Gasto cardiaco bajo	Cardiomiopatía, IM, tamponamiento cardiaco, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, ventilación mecánica de presión positiva
Resistencia vascular sistémica baja	Choque séptico, insuficiencia hepática, fármacos antihipertensivos
resistencia vascular renal aumentada	AINE, ciclosporinas, tacrolimus, hipercalcemia, anafilaxia, anestésicos, obstrucción de la arteria renal, trombosis de la vena renal, septicemia, síndrome hepatorenal
Tono arteriolar eferente disminuido (que produce TFR disminuida a partir de presión transcápilar glomerular reducida, especialmente en pacientes con estenosis de arteria renal bilateral)	Inhibidores de ACE o bloqueantes del receptor de angiotensina II
Renal intrínseca	
Lesión tubular aguda	Isquemia (estado prerrenal prolongado o grave): cirugía, hemorragia, obstrucción arterial o venosa; Toxinas: AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos, estreptoizotocina

(continuación)

Tipo	Factores de riesgo
Glomerulonefritis aguda	Asociada con ANCA: glomerulonefritis semilunar, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener; glomerulonefritis anti-GBM: síndrome de Goodpasture; complejos inmunitarios: glomerulonefritis lupus, glomerulonefritis posinfecciosa, glomerulonefritis crioglobulinémica
Nefritis tubulointersticial aguda	Reacción a fármacos (por ejemplo, β -lactamas, AINE, sulfonamidas, ciprofloxacina, diuréticos de tiazida, furosemida, fentoína, alopurinol, pielonefritis, necrosis papilar)
Nefropatía vascular aguda	Vasculitis, hipertensión maligna, microangiopatías tromboticas, escleroderma, ateroembolia
Enfermedades infiltrantes	Linfoma, sarcoidosis, leucemia
Posrenal	
Precipitación tubular	Ácido úrico (lisis tumoral), sulfonamidas, triamtereno, aciclovir, indinavir, metotrexato, ingestión de etilenglicol, proteína de mieloma, mioglobina
Obstrucción ureteral	Intrínsecos: Cálculos, coágulos, tejido renal desprendido, aspergiloma, edema, neoplasia maligna, defectos congénitos; Extrínsecos: neoplasia maligna, fibrosis retroperitoneal, traumatismo ureteral durante cirugía o lesión de alto impacto
Obstrucción de la vejiga	Mecánicos: hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, constricciones ureterales, fimosis, parafimosis, válvulas ureterales, catéter urinario permanente obstruido; Neurogénicos: fármacos anticolinérgicos, lesión de neurona motora superior o inferior

En el caso de IRA isquémica, el curso de la enfermedad se puede dividir en cuatro fases. Durante una fase de iniciación, que dura de horas a días, la perfusión reducida del riñón evoluciona a lesión. La ultrafiltración glomerular se reduce, el flujo de filtrado se reduce debido a partículas en los túbulos, y se produce el retorno de filtrado a través del epitelio lesionado. La lesión renal puede estar mediada durante esta fase por reperfusión del riñón. La iniciación va seguida por una fase de extensión que se caracteriza por lesión isquémica continuada e inflamación y puede implicar daño endotelial y congestión vascular. Durante la fase de mantenimiento, que dura de 1 a 2 semanas, se produce lesión de células renales, y la filtración glomerular y formación de orina alcanza un mínimo. Puede seguir una fase de recuperación en la que el epitelio renal se repara y la TFR se recupera gradualmente. A pesar de esto, el índice de supervivencia de sujetos con IRA puede ser tan bajo como aproximadamente el 60 %.

La lesión renal aguda causada por agentes de radiocontraste (también denominados medios de contraste) y otras nefrotoxinas, tal como ciclosporina, antibióticos incluyendo aminoglucósidos y fármacos anticancerosos, tal como cisplatino, se manifiesta durante un periodo de días hasta aproximadamente una semana. Se piensa que la nefropatía inducida por contraste (NIC, que es LRA causada por agentes de radiocontraste) está causada por vasoconstricción intrarrenal (que produce lesión isquémica) y de la generación de especies reactivas del oxígeno que son directamente tóxicas para las células epiteliales tubulares renales. La NIC se presenta clásicamente como una subida aguda (inicio a las 24-48 h) pero reversible (pico de 3-5 días, resolución en 1 semana) en el nitrógeno ureico en sangre y creatinina en suero.

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

Un estudio (Lassnigg et al., J Am Soc Nephrol 15:1597-1605, 2004) investigó tanto aumentos como disminuciones de la creatinina en suero. Los pacientes con una caída suave en la creatinina en suero de -0,1 a -0,3 mg/dl después de cirugía cardíaca, tuvieron el índice de mortalidad más bajo. Los pacientes con una caída mayor en la creatinina en suero (mayor de o igual a -0,4 mg/dl) o cualquier aumento en la creatinina en suero, tuvieron un índice de mortalidad mayor. Estos descubrimientos produjeron que los autores concluyeran que incluso cambios muy sutiles en la función renal (detectados por pequeños cambios en creatinina a las 48 horas de la cirugía) afectan seriamente a los desenlaces del paciente. En un esfuerzo por llegar a un consenso sobre un sistema de clasificación unificado para usar creatinina en suero para definir la LRA en ensayos clínicos y en la práctica clínica, Bellomo *et al.*, *Crit Care*. 8(4):R204-12, 2004, propusieron las siguientes clasificaciones para estratificar a los pacientes con LRA:

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

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

“*Failure*” (“Fallo”): creatinina en suero aumentada 3,0 veces desde creatinina OR basal >355 $\mu\text{mol/l}$ (con un aumento de >44) o producción de orina por debajo de 0,3 ml/kg/h durante 24 h o anuria durante al menos 12 horas;

e incluían dos desenlaces clínicos:

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

“*ERT*”: enfermedad renal terminal – la necesidad de diálisis durante más de 3 meses.

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

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

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

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

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

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

Por ejemplo, Kingsmore et al. (2003) describen, entre otras cosas, que para analizar las respuestas biológicas en estados normales y enfermos, pueden utilizarse inmunoensayos multiplexados en micromatrices de proteínas basadas en anticuerpos (Kingsmore et al. (2003) "Multiplexed protein profiling on antibody-based microarrays by rolling circle amplification" Current Opinion in Biotechnology, vol. 14, N° 1, págs. 74 a 81).

Aunque la medición en serie de la creatinina en suero durante un periodo de días es un método aceptado para detectar y diagnosticar la LRA y se considera como una de las herramientas más importantes para evaluar a los pacientes con LRA, la creatinina en suero generalmente se considera que tiene varias limitaciones en el diagnóstico, la evaluación y el seguimiento de pacientes con LRA. El periodo de tiempo para que la creatinina en suero suba a valores (por ejemplo, una subida de 0,3 mg/dl o el 25 %) considerados como diagnósticos para la LRA, puede ser de 48 horas o mayor dependiendo de la definición usada. Puesto que la lesión celular en la LRA se puede producir durante un periodo de horas, las elevaciones de creatinina en suero detectadas a las 48 horas o más pueden ser un indicador tardío de lesión, y por tanto, basarse en la creatinina en suero puede retrasar el diagnóstico de LRA. Además, la creatinina en suero no es un buen indicador del estado exacto de los riñones y de las necesidades de tratamiento durante las fases más agudas de LRA cuando la función renal cambia rápidamente. Algunos pacientes con LRA se recuperarán por

completo, algunos necesitarán diálisis (ya sea a corto plazo o a largo plazo) y algunos tendrán otros desenlaces perjudiciales incluyendo la muerte, acontecimientos adversos cardiacos principales y enfermedad renal crónica. Puesto que la creatinina en suero es un marcador de la tasa de filtración, no diferencia entre las causas de LRA (prerenal, renal intrínseca, obstrucción posrenal, ateroembólica, etc.) o la categoría o localización de la lesión en enfermedad renal intrínseca (por ejemplo, de origen tubular, glomerular o intersticial). La producción de orina está similarmente limitada. Saber estas cosas puede ser de vital importancia a la hora de controlar y tratar a pacientes con LRA.

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

Breve compendio de la invención

Es un objeto de la divulgación proporcionar métodos y composiciones para evaluar la función renal en un sujeto. Como se describe en el presente documento, la medida de una pluralidad de ensayos, en donde uno o más de los ensayos se configuran para detectar ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteinasa 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos 1 (denominados en su conjunto en el presente documento "marcadores de lesión renal, e individualmente "marcador de lesión renal"). La pluralidad de ensayos se combina para proporcionar un "enfoque de panel de biomarcadores" que se puede usar para el diagnóstico, pronóstico, estratificación de riesgos, estadificación, seguimiento, categorización y determinación de pautas diagnósticas y de tratamiento adicionales en pacientes que padecen o que están en riesgo de padecer una lesión a la función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda (también denominada lesión renal aguda).

Estos marcadores de lesión renal se pueden usar en paneles que comprenden una pluralidad de marcadores de lesión renal, para estratificar el riesgo (es decir, para identificar sujetos que están en riesgo de una futura lesión a la función renal, de evolución futura a lesión renal reducida, de evolución futura a IRA, de mejora futura en la función renal, etc.); para el diagnóstico de una enfermedad existente (es decir, para identificar sujetos que han padecido una lesión a la función renal, que han evolucionado a función renal reducida, que han evolucionado a IRA, etc.); para seguir el deterioro o la mejora de la función renal; y para predecir el desenlace médico futuro, tal como una mejora o empeoramiento de la función renal, un riesgo de mortalidad disminuido o aumentado, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto requiera terapia renal sustitutiva (es decir, hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración y/o trasplante renal), un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto se recupere de una lesión a la función renal, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto se recupere de IRA, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto evolucione a enfermedad renal terminal, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto evolucione a insuficiencia renal crónica, un riesgo disminuido o aumentado de que un sujeto padezca rechazo de un riñón trasplantado, etc.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para evaluar el estado renal en un sujeto, que comprende:

realizar una pluralidad de ensayos configurados para detectar una pluralidad de marcadores de lesión renal, comprendiendo la pluralidad de marcadores de lesión inhibidor de metaloproteinasa 2 y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y opcionalmente comprendiendo además ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos 1 en una muestra de fluido corporal obtenida del sujeto, para proporcionar uno o más resultados de ensayo; y correlacionar los resultados de ensayo con el estado renal del sujeto,

y en donde dichos resultados de ensayo se combinan usando una función que convierte dichos resultados de ensayo en un resultado compuesto único y en donde dicha etapa de correlación comprende correlacionar los resultados de ensayo con uno o más de estratificación de riesgo, diagnóstico, pronóstico, estadificación, clasificación y seguimiento de insuficiencia renal aguda (IRA) del sujeto, o en donde dicha etapa de correlación comprende asignar al sujeto una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal basándose en los resultados del ensayo, en donde dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden insuficiencia renal aguda (IRA).

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso *in vitro* de una pluralidad de biomarcadores,

comprendiendo la pluralidad de marcadores inhibidor de metaloproteinasa 2 y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, y opcionalmente comprendiendo además ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos para la evaluación de lesión renal aguda, en donde el inhibidor de metaloproteinasa 2 y la proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 se combinan para determinar un resultado compuesto único.

También se divulgan métodos para evaluar el estado renal en un sujeto. Estos métodos comprenden realizar un método de ensayo que está configurado para detectar uno o más marcadores de lesión renal divulgados en el presente documento en una muestra de fluido corporal obtenida del sujeto. Una pluralidad de resultados de ensayo, por ejemplo, que comprenden uno, dos, tres o más concentraciones medidas de marcadores seleccionados del grupo que consiste en ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteinasa 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos 1, se correlacionan después con el estado renal del sujeto. Esta correlación con el estado renal puede incluir correlacionar el/los resultado(s) de ensayo con uno o más de estratificación de riesgo, diagnóstico, pronóstico, estadificación, clasificación y seguimiento del sujeto como se describe en el presente documento. Por tanto, para la evaluación de la lesión renal, los métodos utilizan uno o más marcadores de lesión renal de la presente invención. Los métodos preferidos comprenden al menos dos resultados de ensayo seleccionados del grupo que consiste en una concentración medida de ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteinasa 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C y quimiocinas 1, 2 y 3. En ciertas de estas realizaciones preferidas, los resultados de ensayo comprenden al menos tres de una concentración medida de ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteinasa 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos 1.

Los paneles preferidos comprenden realizar ensayos que detectan al menos dos de los marcadores de lesión renal anteriores. En ciertas realizaciones, estos paneles incluyen la medición de inhibidor de metaloproteinasa 2 e interleucina-11; ácido hialurónico e inmunoglobulina A; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteinasa 2 y elastasa de neutrófilos; ácido hialurónico y elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 e inhibidor de metaloproteinasa 2; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; beta-2 glicoproteína 1 y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; ácido hialurónico y alfa-1 antitripsina; componente P del amiloide sérico y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; ácido hialurónico y componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 e inmunoglobulina A; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 e interleucina-11; inhibidor de metaloproteinasa 2 y ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico e inhibidor de metaloproteinasa 2; inhibidor de metaloproteinasa 2 y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico e interleucina-11; beta-2 glicoproteína 1 y ácido hialurónico; inhibidor de metaloproteinasa 2 e inmunoglobulina A; elastasa de neutrófilos y factor de crecimiento de hepatocitos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y factor de crecimiento de hepatocitos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y CXCL-1-2 y -3; o elastasa de neutrófilos y miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral; o inhibidor de metaloproteinasa 2 y beta-2 glicoproteína 1.

Aun otros paneles preferidos comprenden realizar ensayos que detectan al menos tres de los marcadores de lesión renal anteriores. En ciertas realizaciones, estos paneles incluyen la medición de beta-2 glicoproteína 1 y ácido hialurónico y alfa-1 antitripsina; beta-2 glicoproteína 1 y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y alfa-1 antitripsina; beta-2 glicoproteína 1 e inhibidor de metaloproteinasa 2 y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico y elastasa de neutrófilos y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; elastasa de neutrófilos y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y catepsina D; ácido hialurónico y elastasa de neutrófilos y alfa-1 antitripsina; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y factor de crecimiento de hepatocitos

y alfa-1 antitripsina; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 e inmunoglobulina A y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y alfa-1 antitripsina; elastasa de neutrófilos y factor de crecimiento de hepatocitos y alfa-1 antitripsina; elastasa de neutrófilos y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y factor de crecimiento de hepatocitos; elastasa de neutrófilos y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 e inhibidor del metaloproteína 2; elastasa de neutrófilos e inhibidor de metaloproteína 2 y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico y elastasa de neutrófilos y factor de crecimiento de hepatocitos; elastasa de neutrófilos e inhibidor de metaloproteína 2 y factor de crecimiento de hepatocitos; elastasa de neutrófilos y componente P del amiloide sérico y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico y componente P del amiloide sérico y alfa-1 antitripsina; elastasa de neutrófilos y miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral y alfa-1 antitripsina; componente P del amiloide sérico y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico y elastasa de neutrófilos y catepsina D; ácido hialurónico y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y beta-2 glucoproteína 1; ácido hialurónico y elastasa de neutrófilos y componente P del amiloide sérico; elastasa de neutrófilos y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y quimiocina 24 con motivo C-C; catepsina D y elastasa de neutrófilos e inhibidor de metaloproteína 2; ácido hialurónico y elastasa de neutrófilos e inhibidor de metaloproteína 2; o ácido hialurónico y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 e inhibidor de metaloproteína 2.

Lo más preferiblemente, la pluralidad de ensayos comprende ensayos que detectan uno, dos o tres, o más de proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, inhibidor de metaloproteína 2, beta-2 glucoproteína 1, elastasa de neutrófilos, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico y ácido hialurónico.

En realizaciones preferidas, los resultados de los marcadores medidos se combinan para proporcionar un valor compuesto único. En la técnica se conocen numerosos métodos para combinar resultados de marcadores. En ciertas realizaciones las funciones usadas para combinar resultados de marcadores se pueden seleccionar del grupo que consiste en inhibidor de metaloproteína 2 x interleucina-11; ácido hialurónico x inmunoglobulina A; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteína 2 x elastasa de neutrófilos; ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteína 2; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; beta-2 glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; ácido hialurónico / alfa-1 antitripsina; componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11; inhibidor de metaloproteína 2 x ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteína 2; inhibidor de metaloproteína 2 / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x interleucina-11; beta-2 glucoproteína 1 x ácido hialurónico; inhibidor de metaloproteína 2 x inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteína 2 x beta-2 glucoproteína 1; beta-2 glucoproteína 1 x ácido hialurónico / alfa-1 antitripsina; beta-2 glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / alfa-1 antitripsina; beta-2 glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteína 2 / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D; ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos / alfa-1 antitripsina; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos / alfa-1 antitripsina; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / alfa-1 antitripsina; elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos / alfa-1 antitripsina; elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x inmunoglobulina A / alfa-1 antitripsina; elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos; elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteína 2; elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2 / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos; elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2 x factor de crecimiento de hepatocitos; elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico / alfa-1 antitripsina; elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral / alfa-1 antitripsina; componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / alfa-1 antitripsina; ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x catepsina D; ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x beta-2 glucoproteína 1; ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico; elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C; catepsina D x elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2; ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteína 2; elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x CXCL-1-2 y 3; elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral. En estas funciones, los operadores "x" e "/" se refieren a multiplicación y división, respectivamente. La referencia a "-" en lo anterior forma parte del nombre de un biomarcador, y no pretende referirse a resta.

En ciertas realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son métodos de estratificación de riesgo del sujeto; es decir, asignan una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal del sujeto. En estas realizaciones, el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con uno o más de dichos cambios futuros. Lo siguiente son realizaciones de estratificación de riesgo preferidas.

5 En realizaciones de estratificación de riesgo preferidas, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto de una futura lesión a la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de dicha lesión futura a la función renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal “positivo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de padecer una futura lesión a una función renal cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal “negativo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de padecer una futura lesión a una función renal cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.

15 En otras realizaciones de estratificación de riesgo preferidas, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto para una futura función renal reducida, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de dicha futura función renal reducida. Por ejemplo, cada una de las concentraciones medidas se pueden comparar con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal “positivo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de padecer una futura función renal reducida cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal “negativo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de padecer una futura función renal reducida cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.

25 En aún otras realizaciones de estratificación de riesgo preferidas, estos métodos comprenden determinar la probabilidad de un sujeto para una mejora futura en la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una probabilidad de dicha mejora futura en la función renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se pueden comparar con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal “positivo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de una mejora futura en una función renal cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral. Para un marcador de lesión renal “negativo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de una mejora futura en la función renal cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral.

35 Incluso en otras realizaciones de estratificación de riesgo preferidas, estos métodos comprenden determinar el riesgo de un sujeto para evolucionar a IRA, y el/los resultado(s) se correlaciona(n) con una probabilidad de dicha evolución a IRA. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se pueden comparar con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal “positivo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de evolución a IRA cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal “negativo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de evolución a IRA cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.

45 Y en otras realizaciones de estratificación de riesgo preferidas, estos métodos comprenden determinar el riesgo de desenlace de un sujeto, y el/los resultado(s) se correlaciona(n) con una probabilidad de la aparición de un desenlace clínico relacionado con una lesión renal padecida por el sujeto. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se pueden comparar con un valor umbral. Para un marcador de lesión renal “positivo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de uno o más de: lesión renal aguda, evolución a un estado de empeoramiento de LRA, mortalidad, un requisito para terapia renal sustitutiva, un requisito para retirada de toxinas renales, enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, evolución a enfermedad renal crónica, etc., cuando la concentración medida está por encima del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral. Para un marcador de lesión renal “negativo”, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de uno o más de: lesión renal aguda, evolución a un estado de empeoramiento de LRA, mortalidad, un requisito para terapia renal sustitutiva, un requisito para retirada de toxinas renales, enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, evolución a enfermedad renal crónica, etc., cuando la concentración medida está por debajo del umbral, con respecto a una probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral.

60 En dichas realizaciones de estratificación de riesgo, preferiblemente la probabilidad o riesgo que se asigna es que es más o menos probable que se produzca un acontecimiento de interés 180 días siguientes al momento en que se obtiene la muestra de fluido corporal del sujeto. En realizaciones particularmente preferidas, la probabilidad o el riesgo que se asigna se refiere a un acontecimiento de interés que se produce en un periodo de tiempo más corto tal como 18 meses, 120 días, 90 días, 60 días, 45 días, 30 días, 21 días, 14 días, 7 días, 5 días, 96 horas, 72 horas, 48 horas, 36 horas, 24 horas, 12 horas, o menor. Un riesgo a las 0 horas del momento en que se obtiene la muestra de fluido corporal del sujeto, es equivalente a un diagnóstico de una afección actual.

En realizaciones de estratificación de riesgo preferidas, el sujeto se selecciona para la estratificación de riesgo basándose en la preexistencia en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos para IRA prerrenal, renal intrínseca o posrenal. Por ejemplo, un sujeto sometido, o a punto de someterse, o que ha experimentado cirugía vascular mayor, derivación de la arteria coronaria u otra cirugía cardíaca; un sujeto que tiene arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, filtración glomerular por debajo del intervalo normal, cirrosis, creatinina en suero por encima del intervalo normal, o septicemia; o un sujeto expuesto a, o un sujeto con una afección para la que está indicada la administración de uno o más agentes nefrotóxicos (tal como AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos, o estreptozotocina), son todos sujetos preferidos para seguir los riesgos según los métodos descritos en el presente documento. No se pretende que esta lista sea limitativa. En este contexto, “preexistencia” quiere decir que el factor de riesgo existe en el momento en que se obtiene la muestra de fluido corporal del sujeto. En realizaciones particularmente preferidas, un sujeto se elige para la estratificación de riesgo basándose en un diagnóstico existente de lesión a la función renal, función renal reducida, o IRA; o porque la administración de un agente nefrotóxico o la realización de un procedimiento médico nefrotóxico está indicada, y el experto en la materia desea un análisis de riesgo antes del tratamiento.

En otras realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son métodos para diagnosticar una lesión renal en el sujeto; es decir, evaluar si un sujeto ha padecido o no una lesión a la función renal, función renal reducida, o IRA. En estas realizaciones, los resultados de ensayo que comprenden, por ejemplo, una, dos, tres o más concentraciones medidas de marcadores seleccionados del grupo que consiste en ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteínasa 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos 1, se correlacionan con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal. Lo siguiente son realizaciones diagnósticas preferidas.

En realizaciones diagnósticas preferidas, estos métodos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición de una lesión a la función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de dicha lesión. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador positivo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión a la función renal cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión a la función renal (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador negativo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión respecto a una función renal cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión a la función renal (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

En otras realizaciones diagnósticas preferidas, estos métodos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición de función renal reducida, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión que produce función renal reducida. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se pueden comparar con un valor umbral. Para un marcador positivo, al sujeto se le se asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que produce función renal reducida cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que produce función renal reducida (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador negativo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que produce función renal reducida cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que produce función renal (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

Incluso en otras realizaciones diagnósticas preferidas, estos métodos comprenden diagnosticar la aparición o no aparición de IRA, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de una lesión que produce IRA. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador positivo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de IRA cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de IRA (con respecto a la probabilidad

asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador negativo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de IRA cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral);
 5 alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de IRA (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

Aún incluso en otras realizaciones diagnósticas preferidas, estos métodos comprenden diagnosticar que un sujeto necesita terapia renal sustitutiva, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una necesidad para terapia renal sustitutiva. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se pueden comparar con un valor umbral.
 10 Para un marcador positivo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad para terapia renal sustitutiva cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no
 15 aparición de una lesión que crea la necesidad de terapia renal sustitutiva (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador negativo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad para terapia renal sustitutiva cuando la concentración medida está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral,
 20 al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad para terapia renal sustitutiva (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

Aún incluso en otras realizaciones diagnósticas preferidas, estos métodos comprenden diagnosticar que un sujeto necesita un trasplante renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con una necesidad para trasplante renal. Por ejemplo, cada una de la(s) concentración(es) medida(s) se pueden comparar con un valor umbral. Para un
 25 marcador positivo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad para trasplante renal cuando la concentración medida está por encima del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral); alternativamente, cuando la
 30 concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea la necesidad de trasplante renal (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral). Para un marcador negativo, al sujeto se le asigna una probabilidad aumentada de la aparición de una lesión que crea una necesidad para trasplante renal cuando la concentración medida
 35 está por debajo del umbral (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por encima del umbral); alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar una probabilidad aumentada de la no aparición de una lesión que crea una necesidad para trasplante renal (con respecto a la probabilidad asignada cuando la concentración medida está por debajo del umbral).

Aún incluso en otras realizaciones, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento son métodos para seguir una lesión renal en el sujeto; es decir, evaluar si una función renal mejora o empeora en un sujeto
 40 que ha padecido una lesión a una función renal, función renal reducida o IRA. En estas realizaciones, los resultados de ensayo, por ejemplo, una, dos, tres o más concentraciones medidas de marcadores seleccionados del grupo que consiste en ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteína 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glucoproteína 1, interleucina-1
 45 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3, y factor estimulante de colonias de macrófagos 1, se correlacionan con la
 50 aparición o no aparición de un cambio en el estado renal. Lo siguiente son realizaciones de seguimiento preferidas.

En realizaciones de seguimiento preferidas, estos métodos comprenden seguir el estado renal en un sujeto que padece una lesión a una función renal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración(es) medida(s) se puede(n) comparar
 55 con un valor umbral. Para un marcador positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de la función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una mejora de una función renal. Para un marcador negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de una función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, se puede asignar una
 60 mejora de una función renal al sujeto.

En otras realizaciones de seguimiento preferidas, estos métodos comprenden seguir el estado renal en un sujeto que padece una función renal reducida, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración(es) medida(s) se puede(n) comparar
 65 con un valor umbral. Para un marcador positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de la función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está

por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una mejora de una función renal. Para un marcador negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de una función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar una mejora de una función renal.

5 Incluso en otras realizaciones de seguimiento preferidas, estos métodos comprenden seguir el estado renal en un sujeto que padece insuficiencia renal aguda, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración(es) medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de la función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una mejora de una función renal. Para un marcador negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de una función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar una mejora de la función renal.

15 En otras realizaciones de seguimiento adicionales preferidas, estos métodos comprenden el seguimiento del estado renal en un sujeto en riesgo de una lesión a una función renal debido a la preexistencia de uno o más factores de riesgo conocidos de IRA prerrenal, renal intrínseca o posrenal, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la aparición o no aparición de un cambio en el estado renal en el sujeto. Por ejemplo, la(s) concentración(es) medida(s) se puede(n) comparar con un valor umbral. Para un marcador positivo, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de la función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una mejora de una función renal. Para un marcador negativo, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar un empeoramiento de una función renal; alternativamente, cuando la concentración medida está por encima del umbral, al sujeto se le puede asignar una mejora de una función renal.

30 En otras realizaciones adicionales, los métodos para evaluar el estado renal descritos en el presente documento, son métodos para clasificar una lesión renal en el sujeto; es decir, determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o posrenal; y/o subdividir además estas clases en subclases tal como lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda o enfermedad infiltrante; y/o asignar una probabilidad de que el sujeto evolucione a un estadio RIFLE particular. En estas realizaciones, los resultados de ensayo, por ejemplo, una, dos, tres o más concentraciones medidas de marcadores seleccionados del grupo que consiste en ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteína 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glucoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos 1, se correlacionan con una clase y/o subclase particular. Lo siguiente son realizaciones de clasificación preferidas.

45 En realizaciones de clasificación preferidas, estos métodos comprenden determinar si una lesión renal en un sujeto es prerrenal, renal intrínseca o posrenal; y/o subdividir además estas clases en subclases tal como lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda, o enfermedad infiltrante; y/o asignar una probabilidad de que el sujeto evolucione a un estadio RIFLE particular, y el/los resultado(s) de ensayo se correlaciona(n) con la clasificación de lesión para el sujeto. Por ejemplo, la concentración medida se puede comparar con un valor umbral, y cuando la concentración medida está por encima del umbral, se asigna una clasificación particular; alternativamente, cuando la concentración medida está por debajo del umbral, al sujeto se le puede asignar una clasificación diferente.

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

65 Sin embargo, no se pretende que la descripción anterior implique que los marcadores de lesión renal desvelados en el presente documento deban compararse con umbrales individuales correspondientes. Los métodos para combinar los resultados de los ensayos pueden comprender el uso de regresión logística multivariable, modelado logarítmico lineal, análisis de redes neurales, análisis de n de m, análisis de árboles de decisión, cálculo de proporciones de marcadores, etc. Esta lista no pretende ser limitativa. En estos métodos, un resultado compuesto, que se determina

combinando marcadores individuales, se puede tratar como si fuera en sí mismo un marcador; es decir, se puede determinar un umbral para el resultado compuesto tal como se describe en el presente documento para los marcadores individuales, y comparar el resultado compuesto para un paciente individual con este umbral.

- 5 La capacidad de una prueba o combinación de pruebas particular para distinguir dos poblaciones se puede establecer usando análisis ROC. Por ejemplo, curvas ROC establecidas de una “primera” subpoblación que está predispuesta a uno o más cambios futuros en el estado renal y una “segunda” subpoblación que no está tan predispuesta, se pueden usar para calcular una curva ROC, y el área bajo la curva proporciona una medida de la calidad de la prueba. Preferiblemente, las pruebas descritas en el presente documento proporcionan un área de curva ROC mayor de 0,5, 10 preferiblemente de al menos 0,6, más preferiblemente de 0,7, aún más preferiblemente de al menos 0,8, incluso más preferiblemente de al menos 0,9, y lo más preferiblemente de al menos 0,95.

15 En ciertos aspectos, la concentración medida de uno o más marcadores de lesión renal, o un compuesto de dichos marcadores, se puede tratar como variables continuas. Por ejemplo, cualquier concentración particular se puede convertir en una probabilidad correspondiente de una futura reducción en la función renal del sujeto, la aparición de una lesión, una clasificación, etc. Incluso en otra alternativa, un umbral que puede proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad al separar una población de sujetos en “contenedores” tal como una “primera” subpoblación (por ejemplo, que está predispuesta a uno o más futuros cambios en el estado renal, la aparición de una lesión, una clasificación, etc.) y una “segunda” subpoblación que no está tan predispuesta. Se selecciona un valor 20 umbral para separar esta primera y segunda población mediante una o más de las siguientes medidas de precisión de prueba:

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

una especificidad mayor de 0,5, preferiblemente al menos aproximadamente 0,6, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,7, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 0,8, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,95, con una correspondiente 30 sensibilidad mayor de 0,2, preferiblemente mayor de aproximadamente 0,3, más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,4, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 0,5, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,6, aún más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,7, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 0,8, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,95;

35 una sensibilidad mayor de 0,5, preferiblemente al menos aproximadamente 0,6, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,7, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 0,8, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,95, con una correspondiente especificidad mayor de 0,2, preferiblemente mayor de aproximadamente 0,3, más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,4, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 0,5, incluso más preferiblemente 40 aproximadamente 0,6, aún más preferiblemente mayor de aproximadamente 0,7, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 0,8, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,9 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,95;

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

45 un cociente de verosimilitudes positivo (calculado como sensibilidad/(1-especificidad)) de más de 1, al menos aproximadamente 2, más preferiblemente al menos aproximadamente 3, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 5, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 10; o

50 un cociente de verosimilitudes negativo (calculado como (1-sensibilidad)/especificidad) de menos de 1, menor que o igual a aproximadamente 0,5, más preferiblemente menor que o igual a aproximadamente 0,3 y lo más preferiblemente menor que o igual a aproximadamente 0,1.

El término “aproximadamente” en el contexto de cualquiera de las medidas anteriores se refiera a +/- 5 % de una medida determinada.

55 También se pueden usar umbrales múltiples para evaluar el estado renal en un sujeto. Por ejemplo, una “primera” subpoblación que está predispuesta a uno o más futuros cambios en el estado renal, la aparición de una lesión, una clasificación, etc., y una “segunda” subpoblación que no está tan predispuesta se pueden combinar en un único grupo. Este grupo se subdivide después en tres o más partes iguales (conocidas como terciles, cuartiles, quintiles, etc., dependiendo del número de subdivisiones). A los sujetos se les asigna un cociente de posibilidades basándose en qué subdivisión están. Si se considera un tercil, el tercil inferior o superior se puede usar como una referencia para la comparación de las otras subdivisiones. A esta subdivisión de referencia se la asigna un cociente de posibilidades de 1. Al segundo tercil se le asigna un cociente de posibilidades que es relativo a ese primer tercil. Es decir, alguien en el segundo tercil podría ser 3 veces más probable que padeciera uno o más futuros cambios en el estado renal en comparación con alguien en el primer tercil. Al tercer tercil también se le asigna un cociente de posibilidades que es 65 relativo a ese primer tercil.

En ciertas realizaciones, el método de ensayo es un inmunoensayo. Los anticuerpos para su uso en dichos ensayos se unirán específicamente a un marcador de lesión renal de longitud completa de interés, y también se pueden unir a uno o más polipéptidos que estén “relacionados” con el mismo, según se define ese término más adelante en el presente documento. Los expertos en la materia conocen numerosos formatos de inmunoensayo. Las muestras de fluidos corporales preferidas se seleccionan del grupo que consiste en orina, sangre, suero, saliva, lágrimas y plasma.

Las etapas del método anterior no deben interpretarse en el sentido de que el/los resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal se utilice(n) de manera aislada en los métodos descritos en el presente documento. Más bien, en los métodos descritos en el presente documento, se pueden incluir variables adicionales u otros indicios clínicos. Por ejemplo, un método de estratificación de riesgo, diagnóstico, clasificación, seguimiento, etc., puede combinar el resultado o los resultados de ensayo con una o más variables medidas para el sujeto seleccionadas del grupo que consiste en información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), antecedentes médicos (por ejemplo, antecedentes familiares, tipo de cirugía, enfermedad preexistente, tal como aneurisma, insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, o septicemia, tipo de toxina expuesta tal como AINE, ciclosporinas, tacrolimus, aminoglucósidos, foscarnet, etilenglicol, hemoglobina, mioglobina, ifosfamida, metales pesados, metotrexato, agentes de contraste radiopacos, o estreptoizotocina), variables clínicas (por ejemplo, presión sanguínea, temperatura, frecuencia respiratoria), puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, puntuación de riesgo TIMI para UA/NSTEMI, puntuación de riesgo Framingham, puntuaciones de riesgo de Thakar et al. (J. Am. Soc. Nephrol. 16: 162-68, 2005), Mehran et al. (J. Am. Coll. Cardiol. 44: 1393-99, 2004), Wijeyesundera et al. (JAMA 297: 1801-9, 2007), Goldstein y Chawla (Clip. J. Am. Soc. Nephrol. 5: 943-49, 2010) o Chawla et al. (Kidney Intl. 68: 2274-80, 2005)), una tasa de filtración glomerular, una tasa de filtración glomerular estimada, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, una concentración de creatinina en orina, una excreción fraccional de sodio, una concentración de sodio en orina, un cociente de creatinina en orina respecto a creatinina en suero o plasma, una gravedad específica de orina, una osmolalidad de orina, un cociente de nitrógeno ureico en orina respecto a nitrógeno ureico en plasma, un cociente de BUN respecto a creatinina en plasma, un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina/(creatinina en orina/creatinina en plasma), una concentración de gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en suero o plasma, una concentración de NGAL en orina, una concentración de cistatina C en suero o plasma, una concentración de troponina cardíaca en suero o plasma, una concentración de BNP en suero o plasma, una concentración de NTproBNP en suero o plasma, y una concentración de proBNP en suero o plasma. Otras medidas de función renal que se pueden combinar con uno o más resultados de ensayo de marcadores de lesión renal se describen más adelante en el presente documento y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830 y en Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed, McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815.

Cuando se mide más de un marcador, los marcadores individuales se pueden medir en muestras obtenidas al mismo tiempo, o se pueden determinar de muestras obtenidas en tiempos diferentes (por ejemplo, anterior o posterior). Los marcadores individuales también se pueden medir en la misma o diferentes muestras de fluido corporal. Por ejemplo, un marcador de lesión renal se puede medir en una muestra de suero o plasma y otro marcador de lesión renal se puede medir en una muestra de orina. Además, la asignación de una probabilidad puede combinar un resultado de ensayo de marcador de lesión renal individual con cambios temporales en una o más variables adicionales.

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

En ciertas realizaciones, los reactivos para realizar dichos ensayos se proporcionan en un dispositivo de ensayo, y dichos dispositivos de ensayo se pueden incluir en dicho kit. Los reactivos preferidos pueden comprender uno o más anticuerpos en fase sólida, comprendiendo el anticuerpo en fase sólida un anticuerpo que detecta la diana o dianas biomarcadora(s) esperada(s) unida(s) a un soporte sólido. En el caso de inmunoensayos de tipo sándwich, dichos reactivos también pueden incluir uno o más anticuerpos marcados de manera detectable, comprendiendo el anticuerpo marcado de manera detectable, un anticuerpo que detecta la diana o dianas biomarcadora(s) esperada(s) unida(s) a un marcador detectable. Más adelante en el presente documento se describen elementos opcionales adicionales que se pueden proporcionar como parte de un dispositivo de ensayo.

Los marcadores detectables pueden incluir moléculas que, en sí mismas, sean detectables (por ejemplo, fracciones fluorescentes, marcadores electroquímicos, marcadores ecl (luminiscencia electroquímica), quelatos metálicos, partículas metálicas coloidales, etc.) así como moléculas que se pueden detectar indirectamente mediante la producción de un producto de reacción detectable (por ejemplo, enzimas tal como peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, etc.) o mediante el uso de una molécula de unión específica que, en sí misma, pueda ser detectable (por ejemplo, un anticuerpo marcado que se une al segundo anticuerpo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4-dinitrobenzoceno, fenilarsenato, ADNmc, ADNbc, etc.).

La generación de una señal a partir del elemento de desarrollo de señal se puede realizar usando varios métodos ópticos, acústicos y electroquímicos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de modos de detección incluyen

fluorescencia, detección radioquímica, reflectividad, absorbancia, amperometría, conductancia, impedancia, interferometría, elipsometría, etc. En ciertos de estos métodos, el anticuerpo en fase sólida está acoplado a un transductor (por ejemplo, una rejilla de difracción, sensor electroquímico, etc.) para la generación de una señal, mientras que en otros, se genera una señal mediante un transductor que está espacialmente separado del anticuerpo en fase sólida (por ejemplo, un fluorómetro que emplea una fuente de luz de excitación y un detector óptico). No se pretende que esta lista sea limitativa. También se pueden emplear biosensores basados en anticuerpo para determinar la presencia o cantidad de analitos que opcionalmente eliminan la necesidad de una molécula marcada.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a métodos y composiciones para el diagnóstico, diagnóstico diferencial, estratificación de riesgo, seguimiento, clasificación y determinación de pautas de tratamiento en sujetos que padecen o están en riesgo de padecer lesión a la función renal, función renal reducida y/o insuficiencia renal aguda, a través de la medición de uno o más marcadores de lesión renal. En varias realizaciones, el ácido hialurónico, la inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, inhibidor de metaloproteína 2, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glicoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3, y factor estimulante de colonias de macrófagos 1, o uno o más marcadores relacionados con los mismos, se combinan entre sí y/o con uno o más marcadores adicionales o indicios clínicos, y la combinación se correlaciona con el estado renal del sujeto.

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

Como se usa en el presente documento, una "lesión a la función renal" es una reducción repentina (en 14 días, preferiblemente en 7 días, más preferiblemente en 72 horas, y aún más preferiblemente en 48 horas) medible en una medida de la función renal. Dicha lesión se puede identificar, por ejemplo, por una disminución en la tasa de filtración glomerular o TFG estimada, una reducción en la producción de orina, un aumento de la creatinina en suero, un aumento de la cistatina C en suero, un requisito para terapia renal sustitutiva, etc. La "mejora en la función renal" es un aumento repentino (en 14 días, preferiblemente en 7 días, más preferiblemente en 72 horas, y aún más preferiblemente en 48 horas) medible en una medida de función renal. Los métodos preferidos para medir y/o estimar la TFG se describen más adelante en el presente documento.

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

Como se usa en el presente documento, "insuficiencia renal aguda" o "IRA" es una reducción repentina (en 14 días, preferiblemente en 7 días, más preferiblemente en 72 horas, y aún más preferiblemente en 48 horas) en la función renal identificada por un aumento absoluto de la creatinina en suero mayor que o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un aumento en porcentaje de la creatinina en suero mayor que o igual al 50 % (1,5 veces desde el valor basal), o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada menor de 0,5 ml/kg por hora durante al menos 6 horas). Esta expresión es sinónima de "lesión renal aguda" o "LRA".

Lo siguiente es una lista de marcadores utilizados en la presente invención. Cuando corresponda, el número de entrada en Swiss-Prot del precursor humano se indica entre paréntesis:

ácido hialurónico (no un antígeno polipeptídico), inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 (Q16270), alfa-1 antitripsina (P01009), componente P del amiloide sérico (P02743), inhibidor de metaloproteína 2 (P16035), factor de crecimiento de hepatocitos (P14210), beta-2-glicoproteína 1 (P02749), interleucina-1 beta (P01584), molécula de adhesión intercelular 1 (P05362), elastasa de neutrófilos (P08246), miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (O00300), interleucina-11 (P20809), catepsina D (P07339), quimiocina 24 con motivo C-C (O00175), quimiocina 6 con motivo C-X-C (P80162), quimiocina 13 con motivo C-C (Q99616), quimiocinas 1 (P09341), 2 (P19875) y 3 (P19876) con motivo C-X-C, matrilisina (P09237), cadena alfa del receptor de interleucina-2 (P01589), proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 (P17936), factor estimulante de colonias de macrófagos 1 (P09603).

Como se usa en el presente documento, una referencia a un marcador pretende referirse a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que proceden del precursor del marcador y que tienen una longitud suficiente para la detección en un ensayo de unión específica como una indicación de la presencia del marcador en la muestra. En el caso de inmunoensayos, esto normalmente significa un polipéptido de al menos 8 aminoácidos (la longitud de un epítipo típico). El experto en la materia sabe que, con frecuencia, las proteínas se procesan postraduccionalmente a

polipéptidos “maduros” biológicamente activos. El experto en la materia también sabe que las señales obtenidas de ensayos de unión específica (por ejemplo, un inmunoensayo) son un resultado de complejos formados entre una o más especies de unión (por ejemplo, anticuerpos) y esos polipéptidos obtenidos de la biomolécula diana (es decir, el analito) que contienen el/los epítipo(s) necesario(s) a los que se unen los anticuerpos.

5 Aunque dichos ensayos pueden detectar el biomarcador de longitud completa y el resultado del ensayo puede expresarse como una concentración de un biomarcador de interés, la señal del ensayo es realmente un resultado de todos estos polipéptidos “inmunorreactivos” presentes en la muestra. En el caso de las quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, por ejemplo, existe suficiente identidad de secuencia de modo que se puede usar un ensayo que detecta cada una de quimiocina 1 con motivo C-X-C (P09341), quimiocina 2 con motivo C-X-C (P19875) y quimiocina 3 con motivo C-X-C (P19876). La expresión de biomarcadores también se puede determinar por medio de otros inmunoensayos, incluyendo mediciones de proteínas (tal como transferencias en mancha, inmunotransferencias Western, métodos cromatográficos, espectrometría de masas, etc.) y mediciones de ácido nucleico (cuantificación de ARNm). No se pretende que esta lista sea limitativa. Preferiblemente un ensayo para su uso en el presente método detecta el marcador maduro; lo que en el caso de una proteína soluble, significa la proteína sin su secuencia señal secretora, y en el caso de un marcador que es una proteína de membrana, una forma soluble de la misma.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión “relacionar una señal con la presencia o cantidad” de un analito, refleja este entendimiento. Las señales de ensayo se relacionan normalmente con la presencia o cantidad de un analito mediante el uso de una curva patrón calculada usando concentraciones conocidas del analito de interés. Tal y como se usa la expresión en el presente documento, un ensayo se “configura para detectar” un analito si un ensayo puede generar una señal detectable indicativa de la presencia o cantidad de una concentración fisiológicamente relevante del analito. Puesto que un epítipo de anticuerpo tiene una longitud del orden de 8 aminoácidos, un inmunoensayo configurado para detectar un marcador de interés también detectará polipéptidos relacionados con la secuencia del marcador, siempre que esos polipéptidos contengan el/los epítipo(s) necesario(s) para unirse al anticuerpo o anticuerpos usados en el ensayo. La expresión “marcador relacionado” como se usa en el presente documento con respecto a un biomarcador tal como uno de los marcadores de lesión renal descritos en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos, variantes, etc., de un marcador particular o su precursor biosintético que se puede detectar como un sustituto para el propio marcador o como biomarcadores independientes. La expresión también se refiere a uno o más polipéptidos presentes en una muestra biológica que proceden del precursor del biomarcador en complejo con especies adicionales, tales como proteínas de unión, receptores, heparina, lípidos, azúcares, etc.

35 La expresión marcador “positivo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un marcador que se determina que está elevado en sujetos que padecen una enfermedad o afección, con respecto a sujetos que no padecen esa enfermedad o afección. La expresión marcador “negativo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un marcador que se determina que está reducido en sujetos que padecen una enfermedad o afección, con respecto a sujetos que no padecen esa enfermedad o afección.

40 El término “sujeto”, como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo humano o no humano. Por tanto, los métodos y las composiciones que se describen en el presente documento pueden aplicarse tanto a enfermedades humanas como animales. Además, aunque un sujeto es preferiblemente un organismo vivo, la invención descrita en el presente documento también se puede usar en análisis de autopsia. Los sujetos preferidos son seres humanos, y lo más preferiblemente “pacientes”, que como se usa en el presente documento se refiere a seres humanos vivos que reciben cuidados médicos para una enfermedad o afección. Esto incluye personas con dolencias no definidas cuyos signos de patología se estén investigando.

50 Preferiblemente, se mide un analito en una muestra. Dicha muestra se puede obtener de un sujeto, o se puede obtener de materiales biológicos que están destinados a proporcionar al sujeto. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de un riñón que se va a evaluar para un posible trasplante a un sujeto, y usar una medida de analito para evaluar el riñón con respecto a un daño preexistente. Las muestras preferidas son muestras de fluidos corporales.

55 La expresión “muestra de fluido corporal”, como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra de un fluido corporal obtenida para el fin de diagnóstico, pronóstico, clasificación o evaluación de un sujeto de interés, tal como un paciente o donante de trasplante. En ciertas realizaciones, dicha muestra se puede obtener con el fin de determinar el desenlace de una afección en curso o el efecto de una pauta de tratamiento sobre una afección. Las muestras de fluido biológico preferidas incluyen sangre, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, saliva, esputo, y derrames pleurales. Además, un experto en la materia se daría cuenta de que ciertas muestras de fluidos corporales se analizarían más fácilmente después de un procedimiento de fraccionamiento o purificación, por ejemplo, separación de sangre completa en componentes de suero o plasma.

60 El término “diagnóstico”, como se usa en el presente documento, se refiere a métodos mediante los cuales el experto en la materia puede estimar y/o determinar la probabilidad (“una verosimilitud”) de si un paciente padece o no una enfermedad o afección determinada. En el caso de la presente invención, “diagnóstico” incluye el uso de los resultados de un ensayo, lo más preferiblemente un inmunoensayo, para un marcador de lesión renal divulgado en el presente documento, opcionalmente junto con otras características clínicas, para llegar a un diagnóstico (es decir, la aparición o no aparición) de una lesión renal aguda o IRA para el sujeto del que se obtuvo y ensayó la muestra. Que dicho

diagnóstico se “determine” no pretende implicar que el diagnóstico sea 100 % exacto. Muchos biomarcadores son indicativos de múltiples afecciones. El especialista médico no usa resultados de biomarcadores en un vacío de información, sino más bien los resultados de las pruebas se usan junto con otros indicios clínicos para llegar a un diagnóstico. Por tanto, un nivel de biomarcador medido en un lado de un umbral diagnóstico predeterminado indica una mayor probabilidad de la aparición de la enfermedad en el sujeto con respecto a un nivel medido en el otro lado del umbral diagnóstico predeterminado.

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

Ensayos con marcadores

En general, los inmunoensayos implican poner en contacto una muestra que contiene o se sospecha que contiene un biomarcador de interés, con al menos un anticuerpo que se une específicamente al biomarcador. Después, se genera una señal indicativa de la presencia o cantidad de complejos formados por la unión de los polipéptidos, presentes en la muestra, con el anticuerpo. La señal se relaciona después con la presencia o cantidad del biomarcador en la muestra. El experto en la materia conoce bien numerosos métodos y dispositivos para la detección y análisis de biomarcadores. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 6.143.576; 6.113.855; 6.019.944; 5.985.579; 5.947.124; 5.939.272; 5.922.615; 5.885.527; 5.851.776; 5.824.799; 5.679.526; 5.525.524; y 5.480.792, y *The Immunoassay Handbook*, David Wild, ed. Stockton Press, Nueva York, 1994.

Los dispositivos y métodos de ensayos conocidos en la técnica pueden utilizar moléculas marcadas en varios formatos de ensayos de tipo sándwich, competitivos o no competitivos, para generar una señal que se relaciona con la presencia o cantidad del biomarcador de interés. Los formatos de ensayo adecuados también incluyen métodos cromatográficos, de espectrometría de masas y “transferencia” de proteínas. Además, ciertos métodos y dispositivos, tales como biosensores e inmunoensayos ópticos, se pueden emplear para determinar la presencia o cantidad de analitos sin la necesidad de una molécula marcada. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.631.171 y 5.955.377. Un experto en la materia también reconoce que la instrumentación robótica incluyendo, pero no limitado a los sistemas ACCESS® de Beckman, AXSYM® de Abbott, ELECSYS® de Roche, STRATUS® de Dade Behring, están entre los analizadores de inmunoensayos que son capaces de realizar inmunoensayos. Pero se puede utilizar cualquier inmunoensayo adecuado, por ejemplo, ensayos de inmunoadsorción enzimática (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), radioinmunoensayos (RIA), ensayos de unión competitiva, y similares.

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

Los ensayos biológicos requieren métodos para la detección, y uno de los métodos más comunes para la cuantificación de los resultados es conjugar un marcador detectable con una proteína o ácido nucleico que tenga afinidad por uno de los componentes en el sistema biológico que se estudia. Los marcadores detectables pueden incluir moléculas que de por sí son detectables (por ejemplo, fracciones fluorescentes, marcadores electroquímicos, quelatos metálicos, etc.) así como moléculas que se pueden detectar indirectamente mediante la producción de un producto de reacción detectable (por ejemplo, enzimas tales como peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, etc.) o mediante una molécula de unión específica que de por sí puede ser detectable (por ejemplo, biotina, digoxigenina, maltosa, oligohistidina, 2,4-dinitrobenzeno, fenilarsenato, ADNmc, ADNbc, etc.).

La preparación de las fases sólidas y conjugados de etiquetas detectables con frecuencia comprende el uso de reticulantes químicos. Los reactivos reticulantes contienen al menos dos grupos reactivos, y se dividen generalmente en reticulantes homofuncionales (que contienen grupos reactivos idénticos) y reticulantes heterofuncionales (que contienen grupos reactivos no idénticos). En el comercio se dispone de reticulantes homobifuncionales que se acoplan mediante aminas, sulfhidrilos o reaccionan inespecíficamente. Las maleimidias, haluros de alquilo y arilo, alfa-haloácidos y disulfuros de piridilo, son grupos reactivos de tiol. Las maleimidias, haluros de alquilo y arilo, y alfa-haloácidos, reaccionan con sulfhidrilos para formar enlaces de éter de tiol, mientras que los disulfuro de piridilo reaccionan con sulfhidrilos para producir disulfuros mixtos. El producto disulfuro de piridilo es escindible. Los imidoésteres también son muy útiles para los entrecruzamientos entre las proteínas. En el comercio de dispone de

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

5 En ciertos aspectos, se proporcionan kits para el análisis de los marcadores de lesión renal descritos. El kit comprende reactivos para el análisis de al menos una muestra de prueba que comprende al menos un anticuerpo que es un
 10 marcador de lesión renal. El kit también puede incluir dispositivos e instrucciones para realizar una o más de las correlaciones diagnósticas y/o pronósticas descritas en el presente documento. Los kits preferidos comprenderán un par de anticuerpos para realizar un ensayo de tipo sándwich, o una especie marcada para realizar un ensayo competitivo, para el analito. Preferiblemente, un par de anticuerpos comprende un primer anticuerpo conjugado a una
 15 fase sólida y un segundo anticuerpo conjugado a un marcador detectable, en donde cada uno del primer y segundo anticuerpos se une a un marcador de lesión renal. Más preferiblemente, cada uno de los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. Las instrucciones de uso del kit y para realizar las correlaciones, puede estar en forma de etiquetado, que se refiere a cualquier material escrito o registrado que se adjunta a un kit o, de otra manera, acompaña al kit en cualquier momento durante su fabricación, transporte, venta o uso. Por ejemplo, el término etiquetado abarca prospectos y folletos publicitarios, materiales de envasado, instrucciones, casetes de audio o video, discos
 20 informáticos, así como escritos impresos directamente en los kits.

Anticuerpos

20 El término "anticuerpo" como se usa en el presente documento, se refiere a un péptido o polipéptido procedente de, modelado después o sustancialmente codificado por un gen de inmunoglobulina o genes de inmunoglobulinas, o fragmentos de los mismos, capaces de unirse específicamente a un antígeno o epítipo. Véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology*, 3ª Edición, W.E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993); Wilson (1994); *J. Immunol. Methods* 175:267-273; Yarmush (1992) *J. Biochem. Biophys. Methods* 25:85-97. El término anticuerpo incluye partes de unión
 25 a antígeno, es decir, "sitios de unión a antígeno" (por ejemplo, fragmentos, subsecuencias, regiones determinantes de complementariedad (CDR)) que conservan la capacidad de unirse al antígeno incluyendo (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo
 30 brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward et al., (1989) *Nature* 341:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad (CDR) aislada. Los anticuerpos monocatenarios también están incluidos por referencia en el término "anticuerpo".

35 En la técnica se conocen bien alternativas a los anticuerpos como especies de unión en ensayos. Estas incluyen receptores naturales para una diana particular, aptámeros, etc. Los aptámeros son moléculas de ácido oligonucleico o peptídicas que se unen a una molécula diana específica. Los aptámeros habitualmente se crean seleccionándolos de un gran conjunto de secuencias aleatorias, pero los aptámeros naturales también existen. Los aptámeros de alta afinidad contienen nucleótidos modificados que confieren características mejoradas en el ligando, tal como estabilidad *in vivo* mejorada o características de administración mejoradas. Los ejemplos de dichas modificaciones incluyen
 40 sustituciones químicas en las posiciones de la ribosa y/o fosfato y/o base, y pueden incluir funcionalidades de cadena lateral de aminoácido. Los aptámeros ejemplares se describen, por ejemplo, en Ostroff et al., *J. Proteomics* 73: 649-66, 2010; DiGiusto et al., *ChemBioChem* 7: 535-44, 2006; Miyakawa et al., *RNA* 14: 1154-63, 2008; Charlton et al., *Biochemistry* 36: 3018-26, 1997; Gold et al., *Nature Precedings*: hdl:10101/npre.2010.4538.1, 2010.

45 Preferiblemente, los anticuerpos u otras fracciones de unión usadas en los ensayos descritos en el presente documento se unen específicamente a un marcador de lesión renal descrito en el presente documento. La expresión "se une específicamente", no pretende indicar que un anticuerpo se una exclusivamente a su diana en cuestión ya que, como se ha indicado anteriormente, un anticuerpo se une a cualquier polipéptido que muestre el epítipo o epítopos a los que se une el anticuerpo. Más bien, un anticuerpo "se une específicamente" si su afinidad por su diana
 50 en cuestión es aproximadamente 5 veces mayor cuando se compara con su afinidad por una molécula no diana que no muestra el/los epítipo(s) apropiado(s). Preferiblemente, la afinidad del anticuerpo será al menos aproximadamente 5 veces, preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 25 veces, incluso más preferiblemente 50 veces, y lo más preferiblemente 100 veces o más, mayor para una molécula diana que su afinidad para una molécula no diana. En formas de realización preferidas, los anticuerpos preferidos se unen con afinidades de al menos aproximadamente
 55 10^7 M^{-1} , y preferiblemente entre aproximadamente 10^8 M^{-1} a aproximadamente 10^9 M^{-1} , de aproximadamente 10^9 M^{-1} a aproximadamente 10^{10} M^{-1} , o de aproximadamente 10^{10} M^{-1} a aproximadamente 10^{12} M^{-1} .

60 La afinidad se calcula como $K_d = k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ (k_{off} es la constante de disociación, k_{on} es la constante de asociación y K_d es la constante de equilibrio). La afinidad se puede determinar en equilibrio midiendo la fracción unida (r) del ligando marcado a varias concentraciones (c). Los datos se representan gráficamente usando la ecuación de Scatchard: $r/c = K(n-r)$: donde r = moles de ligando unido/moles de receptor en equilibrio; c = concentración de ligando libre en equilibrio; K = constante de asociación en equilibrio; y n = número de sitios de unión a ligando por molécula receptora. Mediante un análisis gráfico, r/c se representa en el eje Y frente a r en el eje X, produciendo de esta manera un gráfico de Scatchard. La medida de afinidad de anticuerpos mediante análisis de Scatchard es bien conocida en la técnica.
 65 Véase, por ejemplo, van Erp et al., *J. Immunoassay* 12: 425-43, 1991; Nelson y Griswold, *Comput. Methods Programs Biomed.* 27: 65-8, 1988.

El término “epítopo” se refiere a un determinante antigénico capaz de unirse específicamente a un anticuerpo. Los epítomos habitualmente consisten en agrupamientos de moléculas con superficies químicamente activas, tales como cadenas laterales de aminoácidos o azúcares y habitualmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Se distinguen epítomos conformacionales y no conformacionales en donde que la unión a los primeros, pero no a los últimos, se pierde en presencia de solventes desnaturizantes.

En numerosas publicaciones se comenta el uso de tecnología de presentación en fagos para producir y cribar bibliotecas de polipéptidos para la unión a un analito seleccionado. Véase, por ejemplo, Cwirla *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6378-82, 1990; Devlin *et al.*, *Science* 249, 404-6, 1990, Scott y Smith, *Science* 249, 386-88, 1990; y Ladner *et al.*, patente de Estados Unidos N. 5.571.698. Un concepto básico de los métodos de presentación en fagos es el establecimiento de una asociación física entre el ADN que codifica un polipéptido que se va cribar y el polipéptido. Esta asociación física está proporcionada por la partícula de fago, que presenta un polipéptido como parte de una cápside que encierra el genoma del fago que codifica el polipéptido. El establecimiento de una asociación física entre polipéptidos y su material genético permite el cribado en masa simultáneo para números muy grandes de fagos que tienen diferentes polipéptidos. Los fagos que presentan un polipéptido con afinidad a una diana se unen a la diana y estos fagos se enriquecen por cribado de afinidad para la diana. La identidad de los polipéptidos presentados de estos fagos se puede determinar a partir de sus genomas respectivos. Usando estos métodos, un polipéptido identificado como que tiene una afinidad de unión para una diana determinada se puede sintetizar en masa por medios convencionales. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 6.057.098.

Los anticuerpos que se generan mediante estos métodos se pueden seleccionar después mediante un primer cribado para afinidad y especificidad con el polipéptido de interés purificado y, si se requiere, comparando los resultados con la afinidad y especificidad de los anticuerpos con polipéptidos que se desea que se excluyan de esta unión. El procedimiento de cribado puede implicar la inmovilización de los polipéptidos purificados en pocillos distintos de placas de microtitulación. La solución que contiene un posible anticuerpo o grupos de anticuerpos se coloca después en los respectivos pocillos de microtitulación y se incuba durante aproximadamente de 30 minutos a 2 horas. Los pocillos de microtitulación se lavan después y a los pocillos se añade un anticuerpo secundario marcado (por ejemplo, un anticuerpo anti-ratón conjugado con fosfatasa alcalina si los anticuerpos generados son anticuerpos de ratón) y se incuba durante aproximadamente 30 minutos y después se lava. A los pocillos se añade el sustrato y aparecerá una reacción de color donde el anticuerpo y el/los polipéptido(s) inmovilizado(s) están presentes.

Los anticuerpos identificados de esta manera se pueden analizar adicionalmente para afinidad y especificidad en el diseño de ensayo seleccionado. En el desarrollo de inmunoensayos para una proteína diana, la proteína diana purificada actúa como un estándar con el que juzgar la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo usando los anticuerpos que se han seleccionado. Puesto que la afinidad de unión de varios anticuerpos puede ser diferente, ciertos pares de anticuerpos (por ejemplo, en ensayos de tipo sándwich) pueden interferir entre sí estéricamente, etc., el rendimiento del ensayo de un anticuerpo puede ser una medida más importante que la afinidad y especificidad absolutas de un anticuerpo.

Correlaciones de ensayo

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

Seleccionar un umbral diagnóstico implica, entre otras cosas, considerar la probabilidad de enfermedad, distribución de diagnósticos verdaderos y falsos en diferentes umbrales de prueba, y estimar las consecuencias del tratamiento (o un fallo para tratar) basado en el diagnóstico. Por ejemplo, cuando se considera administrar una terapia específica que es muy eficaz y tiene un bajo nivel de riesgo, se necesitan menos pruebas porque los médicos pueden aceptar incertidumbre diagnóstica sustancial. Por otra parte, en situaciones donde las opciones de tratamiento son menos eficaces y más arriesgadas, los médicos necesitan con frecuencia un mayor grado de certidumbre diagnóstica. Por tanto, el análisis de coste/beneficio está implicado en seleccionar un umbral diagnóstico.

Los umbrales adecuados se pueden determinar de diversas maneras. Por ejemplo, un umbral diagnóstico recomendado para el diagnóstico de infarto de miocardio agudo usando troponina cardiaca es el 97,5º percentil de la concentración vista en una población normal. Otro método puede ser examinar muestras en serie del mismo paciente, donde un resultado “basal” anterior se usa para seguir cambios temporales en un nivel de biomarcador.

También se pueden usar estudios de población para seleccionar un umbral de decisión. La curva de eficacia diagnóstica (“ROC”, siglas del inglés *receiver operating characteristics*) surge del campo de la teoría de detección de señales desarrollada durante la Segunda Guerra Mundial para el análisis de imágenes de radar, y el análisis ROC se

usa con frecuencia para seleccionar un umbral capaz de distinguir mejor una subpoblación “enferma” de una subpoblación “no enferma”. En este caso, se produce un falso positivo cuando la persona da positivo, pero realmente no tiene la enfermedad. Un falso negativo, por otra parte, se produce cuando la persona da negativo, sugiriendo que está sana, cuando realmente tiene la enfermedad. Para dibujar una curva ROC, se determina la tasa de verdaderos positivos (TPR) y la tasa de falsos positivos (FPR) según el umbral de decisión se modifica continuamente. Puesto que la TPR es equivalente a sensibilidad y la FPR es igual a $1 - \text{especificidad}$, el gráfico ROC algunas veces recibe el nombre de gráfico de sensibilidad frente a $(1 - \text{especificidad})$. Una prueba perfecta tendrá un área bajo la curva ROC de 1,0; una prueba aleatoria tendrá un área de 0,5. Se selecciona un umbral para proporcionar un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad.

En este contexto, “enferma” pretende referirse a una población que tiene una característica (la presencia de una enfermedad o afección o la aparición de algún desenlace) y “no enferma” pretende referirse a una población que carece de la característica. Mientras que un umbral de decisión único es la aplicación más sencilla de dicho método, se pueden usar umbrales de decisión múltiples. Por ejemplo, por debajo de un primer umbral, la ausencia de enfermedad se puede asignar con una confianza relativamente alta, y por encima de un segundo umbral la presencia de la enfermedad también se puede asignar con una confianza relativamente alta. Entre los dos umbrales se puede considerar indeterminado. Se pretende que esto sea solo de naturaleza ejemplar.

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

Se pueden obtener medidas de la precisión de la prueba como se describe en Fischer *et al.*, *Intensive Care Med.* 29: 1043-51, 2003, y pueden usarse para determinar la eficacia de un biomarcador determinado. Estas medidas incluyen sensibilidad y especificidad, valores predictivos, cocientes de verosimilitudes, cocientes de posibilidades diagnósticas, áreas de curvas ROC. El área bajo la curva (“ABC”) de un gráfico ROC es igual a la probabilidad de que un clasificador clasifique un ejemplo positivo elegido al azar mayor que uno negativo elegido al azar. El área bajo la curva se puede pensar como equivalente a la prueba U de Mann-Whitney, que ensaya la diferencia mediana entre puntuaciones obtenidas en los dos grupos considerados si los grupos son de datos continuos, o a la prueba del orden de Wilcoxon.

Como se ha indicado anteriormente, las pruebas adecuadas pueden mostrar uno o más de los siguientes resultados en estas diversas medidas: una especificidad de más de 0,5, preferiblemente de al menos 0,6, más preferiblemente de al menos 0,7, aún más preferiblemente de al menos 0,8, incluso más preferiblemente de al menos 0,9 y lo más preferiblemente de al menos 0,95, con una correspondiente sensibilidad mayor de 0,2, preferiblemente mayor de 0,3, más preferiblemente mayor de 0,4, aún más preferiblemente al menos de 0,5, incluso más preferiblemente de 0,6, aún más preferiblemente mayor de 0,7, aún más preferiblemente mayor de 0,8, más preferiblemente mayor de 0,9 y lo más preferiblemente mayor de 0,95; una sensibilidad mayor de 0,5, preferiblemente al menos de 0,6, más preferiblemente al menos de 0,7, aún más preferiblemente al menos de 0,8, incluso más preferiblemente al menos de 0,9 y lo más preferiblemente al menos de 0,95, con una correspondiente especificidad mayor de 0,2, preferiblemente mayor de 0,3, más preferiblemente mayor de 0,4, aún más preferiblemente al menos de 0,5, incluso más preferiblemente de 0,6, aún más preferiblemente mayor de 0,7, aún más preferiblemente mayor de 0,8, más preferiblemente mayor de 0,9 y lo más preferiblemente mayor de 0,95; al menos el 75 % de sensibilidad, combinado con al menos el 75 % de especificidad; un área de curva ROC de más de 0,5, preferiblemente de al menos 0,6, más preferiblemente de 0,7, aún más preferiblemente de al menos 0,8, incluso más preferiblemente de al menos 0,9, y lo más preferiblemente de al menos 0,95; un cociente de posibilidades diferente de 1, preferiblemente al menos de aproximadamente 2 o más o aproximadamente 0,5 o menos, más preferiblemente al menos de aproximadamente 3 o más o aproximadamente 0,33 o menos, aún más preferiblemente al menos de aproximadamente 4 o más o aproximadamente 0,25 o menos, incluso más preferiblemente al menos de aproximadamente 5 o más o aproximadamente 0,2 o menos, y lo más preferiblemente al menos de aproximadamente 10 o más o aproximadamente 0,1 o menos; un cociente de verosimilitudes positivo (calculado como $\text{sensibilidad}/(1-\text{especificidad})$) de más de 1, de al menos 2, más preferiblemente de al menos 3, aún más preferiblemente de al menos 5, y lo más preferiblemente al menos de 10; y o un cociente de verosimilitudes negativo (calculado como $(1-\text{sensibilidad})/\text{especificidad}$) de menos de 1, menor que o igual a 0,5, más preferiblemente menor que o igual a 0,3 y lo más preferiblemente menor que o igual a 0,1.

Se pueden combinar indicios clínicos adicionales con el/los resultado(s) de ensayo de marcadores de lesión renal. Estos incluyen otros biomarcadores relacionados con el estado renal. Los ejemplos incluyen los siguientes, que enumeran el nombre del biomarcador común, seguido del número de entrada de Swiss-Prot para ese biomarcador o su precursor: actina (P68133); proteína de unión a adenosina desaminasa (DPP4, P27487); alfa-1-glicoproteína ácida 1 (P02763); alfa-1-microglobulina (P02760); albumina (P02768); angiotensinogenasa (Renina, P00797); anexina A2 (P07355); beta-glucuronidasa (P08236); B-2-microglobulina (P61679); beta-galactosidasa (P16278); BMP-7 (P18075); péptido natriurético de cerebro (proBNP, BNP-32, NTproBNP; P16860); proteína de unión a calcio beta (S100-beta, P04271); anhidrasa carbónica (Q16790); caseína quinasa 2 (P68400); catepsina B (P07858); ceruloplasmina (P00450); clusterina (P10909); complemento C3 (P01024); proteína rica en cisteína (CYR61, O00622); citocromo C

(P99999); factor de crecimiento epidérmico (EGF, P01133); endotelina-1 (P05305); fetuina-A exosomal (P02765); proteína de unión a ácidos grasos, corazón (FABP3, P05413); proteína de unión a ácidos grasos, hígado (P07148); ferritina (cadena ligera, P02793; cadena pesada P02794); fructosa-1,6-bisfosfatasa (P09467); GRO-alfa (CXCL1, P09341); hormona de crecimiento (P01241); factor de crecimiento de hepatocitos (P14210); factor de crecimiento de tipo insulínico I (P01343); inmunoglobulina G; cadenas ligeras de inmunoglobulina (Kappa y Lambda); interferón gamma (P01308); lisozima (P61626); interleucina-1 alfa (P01583); interleucina-2 (P60568); interleucina-4 (P60568); interleucina-9 (P15248); interleucina-12p40 (P29460); interleucina-13 (P35225); interleucina-16 (Q14005); molécula de adhesión celular L1 (P32004); lactato deshidrogenasa (P00338); leucina aminopeptidasa (P28838); meprina A-subunidad alfa (Q16819); meprina A-subunidad beta (Q16820); midkina (P21741); MIP2-alfa (CXCL2, P19875); MMP-2 (P08253); MMP-9 (P14780); netrina-1 (O95631); endopeptidasa neutra (P08473); osteopontina (P10451); antígeno papilar renal 1 (RPA1); antígeno papilar renal 2 (RPA2); proteína de unión a retinol (P09455); ribonucleasa; proteína de unión a calcio S100 A6 (P06703); componente P del amiloide sérico (P02743); isoforma del intercambiador sodio/hidrógeno (NHE3, P48764); espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (P21673); TGF-Beta1 (P01137); transferrina (P02787); factor trefoil 3 (TFF3, Q07654); proteína de tipo Toll 4 (O00206); proteína total; antígeno de nefritis tubulointersticial (Q9UJW2); uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall, P07911).

Con fines de estratificación de riesgo, la adiponectina (Q15848); fosfatasa alcalina (P05186); aminopeptidasa N (P15144); CalbindinD28k (P05937); cistatina C (P01034); subunidad 8 de FIFO ATPasa (P03928); gamma-glutamyltransferasa (P19440); GSTa (alfa-glutatión-S-transferasa, P08263); GSTpi (Glutatión-S-transferasa P; GST clase-pi; P09211); IGFBP-1 (P08833); IGFBP-2 (P18065); IGFBP-6 (P24592); proteína integral de membrana 1 (Itm1, P46977); interleucina-6 (P05231); interleucina-8 (P10145); interleucina-18 (Q14116); IP-10 (proteína inducida por interferón-gamma de 10 kDa, P02778); IRPR (IFRD1, O00458); isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD, P26440); I-TAC/CXCL11 (O14625); queratina 19 (P08727); Kim-1 (receptor celular del virus de la hepatitis A 1, O43656); L-arginina:glicina amidinotransferasa (P50440); leptina (P41159); lipocalina2 (NGAL, P80188); QUIMIOCINA 2 CON MOTIVO C-C (P13500); MIG (monoquina inducida por gamma-interferón Q07325); MIP-1a (P10147); MIP-3a (P78556); MIP-1beta (P13236); MIP-1d (Q16663); NAG (N-acetil-beta-D-glucosaminidasa, P54802); transportador de iones orgánicos (OCT2, O15244); miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (O14788); proteína P8 (O60356); inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, P05121); ProANP (1-98) (P01160); proteína fosfatasa 1-beta (PPI-beta, P62140); Rab GDI-beta (P50395); caliceína renal (Q86U61); cadena (alfa) de la proteína integral de membrana RT1.B-1 (Q5Y7A8); miembro 1A de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-I, P19438); miembro 1B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR-II, P20333); inhibidor tisular de metaloproteinasas 3 (TIMP-3, P35625); uPAR (Q03405) se pueden combinar con el/los resultado(s) de ensayo del marcador de lesión renal.

Otros indicios clínicos que se pueden combinar con el/los resultado(s) de ensayo del marcador de lesión renal desvelado en el presente documento, incluyen información demográfica (por ejemplo, peso, sexo, edad, raza), antecedentes médicos (por ejemplo, antecedentes familiares, tipo de cirugía, enfermedad preexistente tal como aneurisma, insuficiencia cardiaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica, lesión pulmonar aguda, infección por VIH, disminución de volumen, hipotensión, choque, o septicemia; exposición real a fármacos o exposición a fármacos que se contempla para el sujeto para fines de diagnóstico o tratamiento (lista no limitativa de agentes nefrotóxicos comunes asociados con insuficiencia renal aguda (fuente: Critical Care Nephrology, 2ª ed, Eds: Ronco, Bellomo, Kellum, pág. 169 Tabla 30-1, Saunders/Elsevier publisher); anfotericina B, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de calcineurina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes de radiocontraste, aciclovir, aminoglucósidos, carbamacepina, carboplatino, cidofovir, cisplatino, foscarnet, ifosfamida, vancomicina, alopurinol, cefalosporinas, cimetidina, citosina arabinósido, furosemida, penicilinas, fenitoina, inhibidores de la bomba de protones, quinolonas, rifampicina, sulfonamidas, tiacida, indinavir, metotrexato, sulfonamidas, triamtereno, clopidogrel, gemcitabina, mitomicina C, quinina/quinidina, rapamicina, ticlopidino, dextrano, hidroxietil almidón, inmunoglobulinas, manitol, sacarosa); variables clínicas (por ejemplo, presión sanguínea, temperatura, frecuencia respiratoria); puntuaciones de riesgo (puntuación APACHE, puntuación PREDICT, puntuación de riesgo TIMI para UA/NSTEMI, puntuación de riesgo Framingham, puntuación Simplified Acute Physiology, puntuaciones de riesgo de Thakar et al. (J. Am. Soc. Nephrol. 16: 162-68, 2005), Mehran et al. (J. Am. Coll. Cardiol. 44: 1393-99, 2004), Wijesundera et al. (JAMA 297: 1801-9, 2007), Goldstein y Chawla (Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5: 943-49, 2010), o Chawla et al. (Kidney Intl. 68: 2274-80, 2005)); otras medidas clínicas (una medida de proteína total en orina, una tasa de filtración glomerular, una tasa de filtración glomerular estimada, una tasa de producción de orina, una concentración de creatinina en suero o plasma, una medida del antígeno papilar renal 1 (RPA1); una medida del antígeno papilar renal 2 (RPA2); una concentración de creatinina en orina; una excreción fraccional de sodio, una concentración de sodio en orina; una proporción de creatinina en orina respecto a creatinina en suero o plasma; una gravedad específica de orina, una osmolalidad de orina, una proporción de nitrógeno ureico en orina respecto a nitrógeno ureico en plasma, una proporción de BUN respecto a creatinina en plasma, y/o un índice de insuficiencia renal calculado como sodio en orina/(creatinina en orina/creatinina en plasma)). Otras medidas de función renal que se pueden combinar el/los resultado(s) de ensayo del marcador de lesión renal se describen más adelante en el presente documento y en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Ed., McGraw Hill, Nueva York, páginas 1741-1830, y Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47ª Ed, McGraw Hill, Nueva York, páginas 785-815.

Combinar resultados de ensayo/indicios clínicos de esta manera puede comprender el uso de regresión logística multivariable, modelado logarítmico lineal, análisis de redes neurales, análisis de n de m, análisis de árboles de decisión, etc. No se pretende que esta lista sea limitativa.

5 Diagnóstico de insuficiencia renal aguda

Como se ha indicado anteriormente, las expresiones “lesión renal (o de riñón) aguda” e “insuficiencia renal (o de riñón) aguda”, como se usan en el presente documento, se definen en parte en cuanto a cambios en la creatinina en suero desde un valor basal. La mayoría de las definiciones de IRA tienen elementos comunes, incluyendo el uso de creatinina en suero y, con frecuencia, producción de orina. Los pacientes pueden presentar disfunción renal sin una medida basal disponible de la función renal para uso en esta comparación. En tal caso, se puede estimar un valor de creatinina en suero basal asumiendo que el paciente inicialmente tenía una TFG normal. La tasa de filtración glomerular (TFG) es el volumen de líquido filtrado de los capilares glomerulares renales (del riñón) en la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. La tasa de filtración glomerular (TFG) se puede calcular midiendo cualquier sustancia química que tenga un nivel estacionario en la sangre, y se filtre libremente, pero ni se reabsorba ni secrete por los riñones. La TFG normalmente se expresa en unidades de ml/min:

$$TFG = \frac{\text{concentración en orina} \times \text{flujo de orina}}{\text{concentración en plasma}}$$

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

Hay varias técnicas diferentes usadas para calcular o estimar la tasa de filtración glomerular (TFG o eTFG). Sin embargo, en la práctica clínica se usa la depuración de creatinina para medir la TFG. El cuerpo produce la creatinina de forma natural (la creatinina es un metabolito de la creatina, que se encuentra en el músculo). Se filtra libremente por el glomérulo, pero también se secreta activamente por los túbulos renales en cantidades muy pequeñas de modo que la depuración de creatinina sobreestima la TFG real en el 10-20%. Este margen de error es aceptable considerando la facilidad con la que se mide la depuración de creatinina.

La depuración de creatinina (DCr) se puede calcular si se conocen los valores de la concentración en orina de creatinina (O_{Cr}), el flujo de orina (V) y la concentración en plasma de creatinina (P_{Cr}). Puesto que el producto de la concentración en orina y el flujo de orina da la tasa de excreción de creatinina, también se dice que la depuración de creatinina es su tasa de excreción ($O_{Cr} \times V$) dividida por su concentración en plasma. Comúnmente esto se representa matemáticamente como:

$$D_{Cr} = \frac{O_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

Comúnmente se acomete una recogida de orina de 24 horas, desde la vejiga vacía una mañana hasta el contenido de la vejiga la siguiente mañana, con una prueba comparativa de sangre tomada después:

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

Para permitir la comparación de los resultados entre personas de diferentes tamaños, la DCr con frecuencia se corrige para el área de superficie corporal (ASC) y se expresa comparada al hombre de tamaño medio como ml/min/1,73 m². Mientras que la mayoría de los adultos tienen un ASC que se aproxima a 1,7 (1,6-1,9), pacientes extremadamente obesos o delgados deben tener su DCr corregida para su ASC real:

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

La precisión de una medida de depuración de creatinina (incluso cuando la recogida es completa) está limitada porque según cae la tasa de filtración glomerular (TFG) la secreción de creatinina aumenta, y por tanto la subida en la creatinina en suero es menor. Por tanto, la excreción de creatinina es mucho mayor que la carga filtrada, lo que produce una sobreestimación posiblemente grande de la TFG (tanto como una diferencia de dos veces). Sin embargo, para fines clínicos, es importante determinar si la función renal es estable o empeora o mejora. Esto con frecuencia se determina siguiendo la creatinina en suero sola. Como la depuración de creatinina, la creatinina en suero no será un reflejo exacto de la TFG en la condición de estado no estacionario de IRA. No obstante, el grado al que cambia la creatinina en suero desde el nivel basal reflejará el cambio en la TFG. La creatinina en suero se mide rápida y fácilmente y es específica para la función renal.

Con la finalidad de determinar la producción de orina en una producción de orina en base ml/kg/h, la recogida y medida

de orina cada hora es adecuada. En el caso donde, por ejemplo, solo una producción de 24 h acumulada estaba disponible y no se proporcionan pesos de los pacientes, se han descrito modificaciones minoritarias de los criterios RIFLE de la producción de orina. Por ejemplo, Bagshaw *et al.*, *Nephrol. Dial. Transplant.* 23: 1203-1210, 2008, asumen un peso medio del paciente de 70 kg, y los pacientes se asignan a la clasificación RIFLE basándose en lo siguiente:

5 Seleccionar una pauta de tratamiento

10 Una vez que se obtiene un diagnóstico, el médico puede seleccionar fácilmente una pauta de tratamiento que sea compatible con el diagnóstico, tal como iniciar terapia renal sustitutiva, retirar la administración de compuestos que se sabe que dañan el riñón, trasplante de riñón, retrasar o evitar procedimientos que se sabe dañan el riñón, modificar la administración de diuréticos, iniciar una terapia dirigida a un objetivo, etc. El experto en la materia conoce tratamientos apropiados para numerosas enfermedades comentadas en relación con los métodos de diagnóstico descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17ª Ed. Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 1999. Además, puesto que los métodos y composiciones descritos en el presente documento proporcionan información pronóstica, los marcadores descritos en el presente documento se pueden usar para seguir un curso de tratamiento. Por ejemplo, un estado pronóstico mejorado o empeorado puede indicar que un tratamiento particular es o no es eficaz.

20 Un experto en la materia aprecia enseguida que la presente invención se adapta bien para llevar a cabo los objetos y obtener los fines y ventajas mencionadas, así como las inherentes en las mismas. Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de realizaciones preferidas y son ejemplares.

25 **Ejemplo 1: Recogida de muestras de nefropatía inducida por contraste**

El objetivo de este estudio de recogida de muestras, es recoger muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de recibir medios de contraste intravasculares. Se inscribieron aproximadamente 250 adultos sometidos a procedimientos radiográficos/angiográficos que implicaban la administración intravascular de medios de contraste yodados. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debía cumplir todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

35 hombres y mujeres de 18 años o mayores;

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

40 que se espera que estén hospitalizados durante al menos 48 horas después de la administración del contraste;

que sean capaces y estén dispuestos a proporcionar el consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio y a cumplir con todos los procedimientos del estudio.

Criterios de exclusión

45 receptores de trasplante renal;

con función renal que empeora gravemente antes del procedimiento de contraste;

50 que ya reciben diálisis (aguda o crónica) o que al inscribirse estén en necesidad inminente de diálisis;

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

55 participación en un estudio clínico intervencionista con una terapia experimental en los 30 días previos;

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

60 Inmediatamente antes de la primera administración del contraste (y después de cualquier hidratación preprocedimiento), se recoge una muestra de sangre anticoagulada con EDTA (10 ml) y una muestra de orina (10 ml) de cada paciente. Las muestras de sangre y orina se recogen después a las 4 ($\pm 0,5$), 8 (± 1), 24 (± 2) 48 (± 2), y 72 (± 2) horas después de la última administración del medio de contraste durante el procedimiento de índice de contraste. La sangre se recoge a través de venopunción directa o través de otro acceso venoso disponible, tal como una vaina femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o una vía de heparina. Estas muestras de sangre del estudio se procesan a plasma en el sitio clínico, se congelan y envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las

muestras de orina del estudio de congelan y envían a Astute Medical, Inc.

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

Antes de la administración del contraste, a cada paciente se le asigna un riesgo basado en la siguiente evaluación: presión sanguínea sistólica < 80 mm Hg = 5 puntos; bomba de globo intraarterial = 5 puntos; insuficiencia cardíaca congestiva (clase III-IV o antecedentes de edema pulmonar) = 5 puntos; edad > 75 años = 4 puntos; nivel de hematocrito < 39 % para hombres, < 35 % para mujeres = 3 puntos; diabetes = 3 puntos; volumen de medio de contraste = 1 punto para cada 100 ml; nivel de creatinina en suero $> 1,5$ g/dl = 4 puntos TFG estimada OR 40-60 ml/min/1,73 m² = 2 puntos, 20-40 ml/min/1,73 m² = 4 puntos, < 20 ml/min/1,73 m² = 6 puntos. Los riesgos asignados son los siguientes: riesgo para NIC y diálisis: 5 o menos puntos totales = riesgo de NIC - 7,5 %, riesgo de diálisis -0,04 %; 6-10 puntos totales = riesgo de NIC -14 %, riesgo de diálisis -0,12 %; 11-16 puntos totales = riesgo de NIC -26,1 %, riesgo de diálisis -1,09 %; > 16 puntos totales = riesgo de NIC -57,3 %, riesgo de diálisis -12,8 %.

Ejemplo 2: Recogida de muestras de cirugía cardíaca

El objetivo de este estudio de recogida de muestras es recoger muestras de plasma y orina y datos clínicos de pacientes antes y después de someterse a cirugía cardiovascular, un procedimiento que se sabe que posiblemente daña la función renal. Se inscribieron aproximadamente 900 adultos sometidos a dicha cirugía. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debía cumplir todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

hombres y mujeres de 18 años o mayores;

sometidos a cirugía cardiovascular;

con una puntuación de riesgo de *Toronto/Ottawa Predictive Risk Index for Renal Replacement* de al menos 2 (Wijeysundera *et al.*, *JAMA* 297: 1801-9, 2007); y

que sean capaces y estén dispuestos a proporcionar el consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio y a cumplir con todos los procedimientos del estudio.

Criterios de exclusión

embarazo conocido;

trasplante renal previo;

con función renal que empeora gravemente antes de la inscripción (por ejemplo, cualquier categoría de los criterios RIFLE);

que ya recibe diálisis (sea aguda o crónica) o en necesidad inminente de diálisis al inscribirse;

actualmente inscrito en otro estudio clínico o que se espera que se inscriba en otro estudio clínico a los 7 días de la cirugía cardíaca que implique la infusión de fármacos o una intervención terapéutica para LRA;

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

En las 3 horas antes de la primera incisión (y después de cualquier hidratación preprocedimiento), se recoge una muestra de sangre anticoagulada con EDTA (10 ml), sangre completa (3 ml) y una muestra de orina (35 ml) de cada paciente. Las muestras de sangre y orina se recogen después a las 3 ($\pm 0,5$), 6 ($\pm 0,5$), 12 (± 1) 24 (± 2), y 48 (± 2) horas después del procedimiento y después a diario en los días 3 a 7 si el sujeto permanece en el hospital. La sangre se recoge a través de venopunción directa o través de otro acceso venoso disponible, tal como una vaina femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o una vía de heparina. Estas muestras de sangre de estudio se congelan y envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio de congelan y envían a Astute Medical, Inc.

Ejemplo 3: Recogida de muestras de sujetos gravemente enfermos

El objetivo de este estudio es recoger muestras de pacientes gravemente enfermos. Se inscriben aproximadamente

900 adultos que se espera estén en la UCI durante al menos 48 horas. Para inscribirse en el estudio, cada paciente debe cumplir todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

- 5 hombres y mujeres de 18 años o mayores;
- Población de estudio 1: aproximadamente 300 pacientes que tienen al menos uno de:
- 10 choque (PSS < 90 mmHg y/o necesidad de soporte vasopresor para mantener una PAM > 60 mmHg y/o caída documentada de PSS de al menos 40 mmHg); y
- septicemia;

- 15 Población de estudio 2: aproximadamente 300 pacientes que tienen al menos uno de:
- antibióticos IV recetados en el registro de orden médico computarizado (CPOE, siglas del inglés *computerized physician order entry*) a las 24 horas de la inscripción;
- 20 exposición a medios de contraste a las 24 horas de la inscripción;
- presión intraabdominal aumentada con insuficiencia cardíaca descompensada aguda; y
- 25 traumatismo grave como motivo principal del ingreso en la UCI y probablemente estar hospitalizado en la UCI durante 48 horas después de la inscripción;

Población de estudio 3: aproximadamente 300 pacientes

- 30 se espera que estén hospitalizados en un ámbito asistencial de cuidados intensivos (UCI o ED) con un factor de riesgo conocido de lesión renal aguda (por ejemplo, septicemia, hipotensión/choque (Choque = PS sistólica < 90 mmHg y/o la necesidad de soporte vasopresor para mantener una PAM > 60 mmHg y/o una caída documentada en la PSS > 40 mmHg), traumatismo importante, hemorragia, o cirugía mayor); y/o se espera que estén hospitalizados en la UCI durante al menos 24 horas después de la inscripción.

35 Criterios de exclusión

- embarazo conocido;
- 40 individuos institucionalizados;
- trasplante renal previo;
- 45 con función renal conocida antes de la inscripción que empeora gravemente (por ejemplo, cualquier categoría de los criterios RIFLE);
- recibió diálisis (aguda o crónica) en los 5 días anteriores a la inscripción o en necesidad inminente de diálisis en el momento de inscribirse;
- 50 infección conocida con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de la hepatitis;
- cumple solo el criterio de inclusión de PSS < 90 mmHg mostrado anteriormente, y según el médico tratante o investigador principal no tiene choque.

- 55 Después de proporcionar el consentimiento informado, se recoge una muestra de sangre anticoagulada con EDTA (10 ml) y una muestra de orina (25-30 ml) de cada paciente. Las muestras de sangre y orina se recogen a las 4 ($\pm 0,5$) y 8 (± 1) horas después de la administración de contraste (si es aplicable); a las 12 (± 1), 24 (± 2), y 48 (± 2) horas después de la inscripción, y después de ello a diario desde el día 7 hasta el día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. La sangre se recoge a través de venopunción directa o través de otro acceso venoso disponible, tal como una vaina femoral existente, línea venosa central, línea intravenosa periférica o una vía de heparina. Estas muestras de sangre
- 60 de estudio se procesan a plasma en el sitio clínico, se congelan y envían a Astute Medical, Inc., San Diego, CA. Las muestras de orina del estudio se congelan y envían a Astute Medical, Inc.

Ejemplo 4: Muestras de donantes aparentemente sanos o de pacientes con enfermedad crónica

- 65 Se adquirieron muestras de orina humana de donantes sin enfermedad crónica o agua conocida ("donantes aparentemente sanos") de dos proveedores (Golden West Biologicals, Inc., 27625 Commerce Center Dr., Temecula,

CA 92590 y Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454). Las muestras de orina se enviaron y conservaron congeladas a menos de -20° C. Los proveedores suministraron información demográfica de los donantes individuales incluyendo el sexo, la raza (negra/blanca), si eran fumadores y la edad.

- 5 Se adquirieron muestras de orina humana de donantes con varias enfermedades crónicas (“pacientes con enfermedad crónica”) incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus e hipertensión, procedentes del Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454. Las muestras de orina se enviaron y conservaron congeladas a menos de -20 grados centígrados. El proveedor proporcionó un cuaderno de recogida de datos para cada donante individual
- 10 con la edad, sexo, raza (negra/blanco), si era fumador o ingería alcohol, altura, peso, diagnóstico de enfermedad o enfermedades, medicaciones actuales y cirugías previas.

Ejemplo 5: Marcadores de lesión renal para evaluar el estado renal en pacientes

- 15 En los siguientes análisis se usaron pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Ejemplo 3, anterior). Cada paciente se clasificó por estado renal como sin lesión (0), riesgo de lesión (R), lesión (I) y fallo (F) según el estadio máximo alcanzado a los 10 días de la inscripción determinado por los criterios RIFLE. Se recogieron muestras de sangre anticoagulada con EDTA (10 ml) y muestras de orina (25-30 ml) de cada paciente en el momento de la inscripción, 4 (±0,5) y 8 (±1) horas después de la administración de contraste (si es aplicable); a las 12 (±1), 24 (±2),
- 20 y 48 (±2) horas después de la inscripción, y después de ello a diario desde el día 7 hasta el día 14 mientras el sujeto está hospitalizado. Cada uno de los marcadores presentes en las muestras de orina y el componente plasmático de las muestras de sangre recogidas, excepto el ácido hialurónico, que es un ensayo de unión basado en la proteína de unión a agregano, se midieron mediante métodos de inmunoensayo estándar usando reactivos de ensayo disponibles en el comercio. Lo siguiente es una lista de los reactivos de ensayo comerciales usados para recoger medidas de
- 25 varios marcadores:

<u>Marcador</u>	<u>Nombre del ensayo/Proveedor</u>
ácido hialurónico	Echelon Hyaluronan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit, cat. # K1200
elastasa de neutrófilos (ELANE)	Hycult/Cell Sciences Elisa kit para elastasa de neutrófilos humana, cat. #HK319
interleucina-1 beta (IL-1b)	MSD ^{††} Proinflamm 9-IL-1 96-Well MULTI-ARRAY® y MULTI-SPOT® Human Cytokine Assays: Base Kit, Cat# K11007C-2
interleucina-11 (IL-11)	MP Lmx [†] MP63K 9plex-IL-11 Human Cytokine/Chemokine Panel III, cat. # MPXHCYP3-63K
quimiocina 6 con motivo C-X-C (GCP-2)	MP Lmx MP63K 9plex-CXCL6 (GCP2) Human Cytokine/Chemokine Panel III, cat. # MPXHCYP3-63K
factor estimulante de colonias de macrófagos 1 (CSF-1)	MP Lmx MP 63K 9plex-M-CSF Human Cytokine/Chemokine Panel III, cat. # MPXHCYP3-63K
molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)	MP Lmx HNDG3-36K-7plex-sICAM-1 Human Neurodegenerative Disease Panel 3 Kit 96 Well Plate Assay, cat. # HNDG3-36K
catepsina D	MP Lmx HNDG3-36K-7plex-Cathepsin D Human Neurodegenerative Disease Panel 3 Kit 96 Well Plate Assay, cat. # HNDG3-36K
quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C (CXCL-1, -2, -3)	MP Lmx MP60K-21plex-GRO Human Cytokine/Chemokine Kit 96-Well Plate Assay, cat. # MPXHCYTO-60K
cadena alfa del receptor de interleucina-2 (IL2Ra)	MP Lmx MP60K-21plex-sIL-2Ra Human Cytokine/Chemokine 96-Well Plate Assay, cat. # MPXHCYTO-60K
inmunoglobulina A (IgA)	MP Lmx MP HGAM 6 plex-IgA Human Immunoglobulin Isotyping Kit 96 Well Plate Assay, cat. # HGAM-301
inmunoglobulina G1 (IgG1)	MP Lmx MP HGAM 6 plex-IgG1 Human Immunoglobulin Isotyping Kit 96 Well Plate Assay, cat. # HGAM-301
inmunoglobulina G2 (IgG2)	MP Lmx MP HGAM 6 plex-IgG2 Human Immunoglobulin Isotyping Kit 96 Well Plate Assay, cat. # HGAM-301
alfa-1 antitripsina (A1AT)	MP Lmx HNDG2-36K 4plex-Alpha 1 anti-Trypsin Human Neurodegenerative Disease Panel 2 Kit, cat. # HNDG2-36K

<u>Marcador</u>	(continuación) <u>Nombre del ensayo/Proveedor</u>
quimiocina 13 con motivo C-C (MCP-4)	MP Lmx MP 62K - 23plex-MCP-4 Human Cytokine/Chemokine Panel II, cat. # MPXHCYP2-62K
quimiocina 24 con motivo C-C (Eotaxina-2)	MP Lmx MP 62K - 23plex-Eotaxin-2 Human Cytokine/Chemokine Panel II, cat. # MPXHCYP2-62K
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 (IGFBP7)	MP Lmx HIGFBP-53K-Plex B-3plex-IGFBP-7 Human IGF Bindin Protein (IGFBP) Panel Kit, cat. # HIGFBP-53K
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 (IGFBP3)	MP Lmx HIGFBP-53K-Plex B-3plex-IGFBP-3 Human IGF Bindin Protein (IGFBP) Panel Kit, cat. # HIGFBP-53K
inhibidor de metaloproteinasas 2 (TIMP2)	RND Lmx TIMP-2 Human TIMP Multiplex Kit, cat. # LKT003
matrilisina (MMP-7)	RND Lmx MMP 3plex Urine-MMP-7 Human MMP MultiAnalyte Profiling Base Kit, cat. # LMP000
componente P del amiloide sérico (SAP)	EMD Lmx CVD5-SAP BeadPlex® Human CVD Panel 5 (Acute Phase), cat. # BPHCVD05-8
beta-2-glucoproteína 1 (ApoH)	EMD Lmx CVD1-APO H BeadPlex® Human CVD Panel 1 (Apolipoproteins), cat. # BPHCVD01-7
factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)	MSD Human HGF Cat# NO5CA-1
miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (osteoprotegerina, OPGN)	MSC Human Osteoprotegerin Cat# N05CA-1

†LMX indica un ensayo ejecutado en una plataforma de inmunoensayo Luminex.

5 ††MSD indica un ensayo ejecutado en una plataforma de inmunoensayo Meso Scale Discovery.

Lista de proveedores:

10 EMD: EMD Chemicals Inc., 480 South Democrat Road, Gibbstown, NJ 08027

MSD: Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877

MP: Millipore Inc., 290 Concord Road, Billerica, MA 01821

15 RND: R&D Systems, Inc., 614 McKinley Place NE Minneapolis, MN 55413

Echelon: Echelon Biosciences Inc., 675 Arapeen Drive, Suite 302, Salt Lake City, UT 84108

20 Hycult: Hycult Biotech Inc., 600 West Germantown Pike, Suite 400, Plymouth Meeting, PA 1946

Las concentraciones se indicaron de la siguiente manera: ácido hialurónico – ng/ml, inmunoglobulina A – ng/ml, inmunoglobulina G1 – ng/ml, inmunoglobulina G2 – ng/ml, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 – ng/ml, alfa-1 antitripsina – ng/ml, componente P del amiloide sérico – ng/ml, inhibidor de metaloproteinasas 2 – pg/ml, factor de crecimiento de hepatocitos – pg/ml, beta-2-glucoproteína 1 – ng/ml, interleucina-1 beta – pg/ml, elastasa de neutrófilos – ng/ml, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral – pg/ml, interleucina-11 – pg/ml, molécula de adhesión intercelular 1 – pg/ml, catepsina D – pg/ml, quimiocina 24 con motivo C-C – pg/ml, quimiocina 6 con motivo C-X-C – pg/ml, quimiocina 13 con motivo C-C – pg/ml, quimiocinas 1 – pg/ml, 2 – pg/ml y 3 – pg/ml con motivo C-X-C, matrilisina – pg/ml, cadena alfa del receptor de interleucina-2 – pg/ml, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 – ng/ml, y factor estimulante de colonias de macrófagos 1 – pg/ml.

30 Con excepción de la alfa-1 antitripsina, cuya concentración se redujo en el contexto de LRA con respecto a sujetos de control usando el ensayo anterior, las concentraciones de todos los marcadores aumentaron en el contexto de LRA con respecto a sujetos control usando los ensayos anteriores.

Se definieron dos cohortes como se describe en la introducción para cada una de las siguientes tablas. En las siguientes tablas, el tiempo “anterior al estadio LRA” representa el momento en que se recoge la muestra, con respecto al tiempo en que un paciente particular alcanza el estadio de enfermedad más bajo definido para esa cohorte, agrupado en tres grupos que son +/- 12 horas. Por ejemplo, “24 h antes” que usa 0 frente a R, L, I como las dos cohortes significaría 24 h (+/- 12 h) antes de alcanzar el estadio R (o L si no hay muestra en R, o I si no hay muestra en R o L).

Se generó una curva de eficacia diagnóstica (ROC) para cada biomarcador medido y se determinó el área bajo la curva (AUC) ROC. Los pacientes de la cohorte 2 también se separaron según la razón para la adjudicación a la cohorte 2 que se basa en medidas de creatinina en suero (sCr), que se basa en producción de orina (PO), o que se basa en cualquiera de medidas de creatinina en suero o producción de orina. Usando el mismo ejemplo comentado anteriormente (0 frente a R, L, I), para esos pacientes adjudicados al estadio R, L o I en base a medidas de creatinina en suero solo, la cohorte del estadio 0 puede haber incluido pacientes adjudicados al estadio R, L o I en base a la producción de orina; para esos pacientes adjudicados al estadio R, L o I en base a la producción de orina solo, la cohorte del estadio 0 puede haber incluido pacientes adjudicados al estadio R, L o I en base a medidas de creatinina en suero; y para esos pacientes adjudicados al estadio R, L o I en base a medidas de creatinina en suero o producción de orina, la cohorte de estadio 0 contiene solo pacientes en estadio 0 tanto para medidas de creatinina en suero como producción de orina. Además, en los datos para pacientes adjudicados en base a medidas de creatinina en suero o producción de orina, se usó el método de adjudicación que daba el estadio RIFLE más grave.

Los resultados de ensayo de marcadores individuales se combinaron para proporcionar un resultado único como se indica posteriormente, y el resultado único se trató como un biomarcador individual usando métodos estadísticos estándar. En las siguientes tablas se presentan dos métodos ejemplares para combinar resultados de marcadores. En uno, denominado en las siguientes tablas “modelo de producto”, se usaron operadores aritméticos tales como “X” (multiplicación) y “/” (división) en su sentido normal para combinar los niveles de marcadores medidos. En el segundo, denominado en las siguientes tablas “modelo de regresión logística”, se usó un método bien conocido de regresión logística. La regresión logística es un método muy usado para modelos que tienen un desenlace binario, tal como la dicotomía “enfermo” “no enfermo” mostrada en el presente documento. El método se describirá brevemente a continuación, todos los tratamientos se pueden encontrar en la bibliografía. El modelo usado fue:

$$\Pi_i(y_i = 1|x_i) = \frac{e^{\alpha + \beta x_i}}{1 + e^{\alpha + \beta x_i}}$$

En este modelo \mathbf{x} y β son vectores, representando \mathbf{x} los diferentes valores observables o analitos, $y_i=1$ indica un estado enfermo, y Π_i es la probabilidad del modelo de este estado para el caso i^o dado \mathbf{x}_i . El valor de panel para cada muestra es Π_i . El logaritmo de posibilidades o logit es:

$$\text{logit} = \ln \left[\frac{\Pi_i(y_i = 1|x_i)}{1 - \Pi_i(y_i = 1|x_i)} \right] = \alpha + \beta x_i$$

p_i se define como la probabilidad de observar el desenlace verdadero:

$$p_i = \left\{ \begin{array}{ll} \Pi_i(y_i = 1|x_i) & \text{si está enfermo} \\ 1 - \Pi_i(y_i = 1|x_i) & \text{si no está enfermo} \end{array} \right\}$$

La función de verosimilitud es el producto de las probabilidades de observar los verdaderos desenlaces, de modo que el logaritmo de verosimilitud (LL) es:

$$LL = \ln(L(\alpha, \beta)) = \sum \ln(p_i)$$

Para determinar los parámetros, α y β , que se ajustan mejor al modelo, el logaritmo de verosimilitud negativo (-LL) se minimiza. Esta minimización se realizó usando el método de Levenberg-Marquardt (Numerical Recipes The Art of Scientific Computing, Tercera Edición, Cambridge University Press, 2007). El punto inicial para cada parámetro es 0.

Una estadística comúnmente usada para comparar el ajuste de dos modelos anidados es la prueba del cociente de verosimilitudes. Esta estadística, o la desviación, es el doble de la diferencia del logaritmo de verosimilitud negativo (-2LL) para el modelo dos, y es asintóticamente una distribución χ^2 con DF igual al cambio en el número de grados de libertad (número de analitos) entre los modelos. Se calcula el valor de p de esta estadística. La hipótesis nula es que el modelo logístico no es diferente del modelo constante (β se ajusta a 0), se prueba para cada modelo usando la prueba del cociente de verosimilitudes. El ‘valor de p del modelo’ se define como la probabilidad de que la hipótesis

nula sea cierta. Para el modelo constante, se puede encontrar una solución de forma cerrada para α y $-2LL$. Es una función del número de muestras enfermas ($\#D$) y el número de muestras no enfermas ($\#ND$) en el conjunto de datos.

$$\alpha = \ln\left(\frac{\#D}{\#ND}\right)$$

$$-2LL = -2 * [\#ND \ln(1 - \Pi) + \#D \ln(\Pi)]$$

5

Donde:
$$\Pi = \frac{\#D}{(\#ND + \#D)}$$

10 La capacidad de distinguir la cohorte 1 de la cohorte 2 se determinó usando análisis ROC. Los errores estándar se calcularon como se describe en Hanley, J. A., y McNeil, B.J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology (1982) 143: 29-36; los valores de p se calcularon con una prueba Z bilateral, y se describen en las siguientes tablas 1-12 como “-” si $p < 0,05$, y como “+” si $p \geq 0,05$. Todos los paneles descritos en las tablas 1-12 a continuación se calcularon para aumentar en valor en “enfermedad” comparado con “control”.

15 Las comparaciones descritas en las tablas son:

- 20 A: Comparación de niveles de marcadores en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del estadio RIFLE 0) y en muestras de orina recogidas de sujetos 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el estadio R, I o F en la cohorte 2.
- 25 B: Comparación de niveles de marcadores en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del estadio RIFLE 0 o R) y en muestras de orina recogidas de sujetos 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el estadio I o F en la cohorte 2.
- 30 C: Comparación de niveles de marcadores en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del estadio RIFLE 0, R o I) y en muestras de orina recogidas de la cohorte 2 (sujetos que evolucionan al estadio RIFLE F) a las 0, 24 horas y 48 horas antes de que el sujeto alcance el estadio I.
- D: Comparación de niveles de marcadores máximos en muestras de orina recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del estadio RIFLE 0) y los valores máximos en muestras de orina recogidas de sujetos entre la inscripción y 0, 24 horas y 48 horas antes de alcanzar el estadio F en la cohorte 2.
- 35 E: Comparación de niveles de marcadores en muestras de orina en la inscripción recogidas de la cohorte 1 (pacientes que no evolucionaron más allá del estadio RIFLE 0 o R en 48 horas) y en muestras de orina en la inscripción recogidas de la cohorte 2 (sujetos que alcanzan el estadio RIFLE I o F en 48 horas). Las muestras en la inscripción de pacientes ya en el estadio RIFLE I o F se incluyeron en la cohorte 2.

Tabla 1: Significancia de paneles de dos marcadores ejemplares; modelo de producto; "-" si $p < 0,05$, y como "+" si $p \geq 0,05$

Panel nº	Análisis	24 horas antes del estadio LRA															
		sCr				sCr_PO				PO							
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D				
1	cathepsina D x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	ácido hialurónico x interleucina-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	quimiocina 13 con motivo C-C x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	interleucina-11 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina G2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	ácido hialurónico x inmunoglobulina G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	quimiocina 13 con motivo C-C x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	elastasa de neutrófilos x quimiocina 6 con motivo C-X-C	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-1 beta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	elastasa de neutrófilos x quimiocina 24 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	ácido hialurónico / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	inmunoglobulina G1 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 6 con motivo C-X-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	ácido hialurónico x beta-2-glicoproteína 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel nº		24 horas antes del estadio LRA															
		Análisis				sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x beta-2-glucoproteína 1	20	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x inhibidor de metaloproteínasa 2	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C x inhibidor de metaloproteínasa 2	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x inmunoglobulina A	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos	29	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x catepsina D	31	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inhibidor de metaloproteínasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

		24 horas antes del estadio LRA																
		Análisis	sCr				sCr_PO				PO							
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D				
Panel nº																		
34	componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteinasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteinasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	ácido hialurónico x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interlequina-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteinasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	ácido hialurónico x quimiocina 13 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

		24 horas antes del estadio LRA															
		Análisis				sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Panel n°																	
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 13 con motivo C-C	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 2: Significancia de paneles de dos marcadores ejemplares; modelo de regresión logística; "-" si $p < 0,05$, y como "+" si $p \geq 0,05$

		24 horas antes del estadio LRA															
		Análisis				sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Panel n.º																	
cathepsina D; inhibidor de metaloproteínasa 2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; interleucina-11	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
quimiocina 13 con motivo C-C; inhibidor de metaloproteínasa 2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
interleucina-11; inhibidor de metaloproteínasa 2	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina G2	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; inmunoglobulina G1	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
quimiocina 13 con motivo C-C; factor de crecimiento de hepatocitos	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; quimiocina 6 con motivo C-X-C	8	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
27	ácido hialurónico; inmunoglobulina A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	elastasa de neutrófilos; quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	elastasa de neutrófilos; catepsina D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	inhibidor de metaloproteínasa 2; factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	ácido hialurónico; quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

		24 horas antes del estadio LRA																
		Análisis	sCr				sCr_PO				PO							
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D				
Panel n.º																		
	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11	46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	beta-2-glicoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	beta-2-glicoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ácido hialurónico; quimiocina 13 con motivo C-C	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 13 con motivo C-C	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 3: Significancia de paneles de dos marcadores ejemplares; análisis E; modelo de producto

	Panel n.º	Análisis	sCr E	sCr_PO E	PO E
catepsina D x inhibidor de metaloproteína 2	1		-	-	-
ácido hialurónico x interleucina-11	2		-	-	-
quimiocina 13 con motivo C-C x inhibidor de metaloproteína 2	3		-	-	-
interleucina-11 x inhibidor de metaloproteína 2	4		-	-	-
elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina G2	5		-	-	-
ácido hialurónico x inmunoglobulina G1	6		-	-	-
quimiocina 13 con motivo C-C x factor de crecimiento de hepatocitos	7		-	-	-
elastasa de neutrófilos x quimiocina 6 con motivo C-X-C	8		+	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-1 beta	9		-	-	-
elastasa de neutrófilos x quimiocina 24 con motivo C-C	10		-	-	-
ácido hialurónico / (alfa-1 antitripsina)	11		-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C	12		-	-	-
elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A	13		+	-	-
inmunoglobulina G1 x inhibidor de metaloproteína 2	14		-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 6 con motivo C-X-C	15		-	-	-
elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	16		-	-	-
ácido hialurónico x beta-2-glicoproteína 1	17		-	-	-
componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	18		-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	19		-	-	-
elastasa de neutrófilos x beta-2-glicoproteína 1	20		-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
21	componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
22	ácido hialurónico x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
23	quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
24	inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
25	elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
26	elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
27	ácido hialurónico x inmunoglobulina A	-		-		-	
28	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	-		-		-	
29	ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos	+		-		-	
30	elastasa de neutrófilos x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-		-		-	
31	elastasa de neutrófilos x catepsina D	+		-		-	
32	inhibidor de metaloproteínasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
33	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
34	componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
35	inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
36	elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	-		-		-	
37	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
38	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
39	ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico	-		-		-	
40	elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-		-		-	
41	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
42	ácido hialurónico x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-		-		-	
43	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina G1	-		-		-	
44	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
45	factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
46	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interlequina-11	-		-		-	
47	beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
48	beta-2-glicoproteína 1 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
49	ácido hialurónico x quimiocina 13 con motivo C-C	-		-		-	
50	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-		-		-	
51	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 13 con motivo C-C	-		-		-	

Tabla 4: Significancia de paneles de dos marcadores ejemplares, análisis E; modelo de regresión logística; "-" si p<0,05, y como "+" si p≥0,05

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
1	catepsina D; inhibidor de metaloproteinasa 2	-		-		-	
2	ácido hialurónico; interleucina-11	-		-		-	
3	quimiocina 13 con motivo C-C; inhibidor de metaloproteinasa 2	-		-		-	
4	interleucina-11; inhibidor de metaloproteinasa 2	-		-		-	
5	elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina G2	-		-		-	
6	ácido hialurónico; inmunoglobulina G1	-		-		-	
7	quimiocina 13 con motivo C-C; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
8	elastasa de neutrófilos; quimiocina 6 con motivo C-X-C	-		-		-	
9	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-1 beta	-		-		-	
10	elastasa de neutrófilos; quimiocina 24 con motivo C-C	-		-		-	
11	ácido hialurónico; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
12	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 24 con motivo C-C	-		-		-	
13	elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina A	+		+		+	
14	inmunoglobulina G1; inhibidor de metaloproteinasa 2	-		-		-	
15	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 6 con motivo C-X-C	-		-		-	
16	elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
17	ácido hialurónico; beta-2-glucoproteína 1	-		-		-	
18	componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
19	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; catepsina D	-		-		-	

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
20		-		-		-	
21	elastasa de neutrófilos; beta-2-gluco proteína 1 componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
22	ácido hialurónico; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
23	quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
24	inmunoglobulina A; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
25	elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
26	elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
27	ácido hialurónico; inmunoglobulina A	-		-		-	
28	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A	-		-		-	
29	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos	-		-		-	
30	elastasa de neutrófilos; quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-		-		-	
31	elastasa de neutrófilos; catepsina D	-		-		-	
32	inhibidor de metaloproteínasa 2; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
33	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
34	componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
35	inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
36	elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico	-		-		-	
37	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
38	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
39	ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico	-		-		-	
40	elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-		-		-	
41	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
42	ácido hialurónico; quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-		-		-	
43	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1	-		-		-	
44	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
45	factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
46	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interlequina-11	-		-		-	
47	beta-2-glucopteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
48	beta-2-glucopteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
49	ácido hialurónico; quimiocina 13 con motivo C-C	-		-		-	
50	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	-		-		-	
51	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 13 con motivo C-C	-		-		-	

Tabla 5: Significancia de paneles de dos marcadores ejemplares; modelo de producto; "-" si $p < 0,05$, y como "+" si $p \geq 0,05$

		Análisis	Panels significativos (valor de p menor que o igual a 0,05) por análisis. Los números de los paneles son como se enumera en la tabla 1
sCr	0 h antes del estadio LRA	A	4, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 24, 34, 36, 37, 43, 45, 46, 50
		B	1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 23, 24, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 50
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
sCr_PO	0 h antes del estadio LRA	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

continuación

		Análisis	Paneles significativos (valor de p menor que o igual a 0,05) por análisis. Los números de los paneles son se enumera en la tabla 1
PO	48 h antes del estadio LRA	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		A	6, 7, 11, 18, 22, 26, 32, 33, 44, 45
		B	1, 3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51
		C	19, 21, 28, 44
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	0 h antes del estadio LRA	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		A	6, 7, 9, 11, 17, 26, 27, 32, 33, 42, 44, 45, 49
		B	1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	28

Análisis	Paneles significativos (valor de p menor o igual a 0,05) por análisis. Los números de los paneles son como se numera en la tabla 1
D	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

Tabla 6: Significancia de paneles de dos marcadores ejemplares; modelo de regresión logística; *-* si $p < 0,05$, y como *+* si $p \geq 0,05$

Análisis	Paneles significativos (valor de p menor o igual a 0,05) por análisis. Los números de los paneles son como se numera en la tabla 2
A	1, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 28, 31, 33, 34, 36, 37, 39, 42, 45, 46, 51
B	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
C	1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 50, 51
D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
A	8, 9, 16, 46
B	1, 5, 9, 11, 16, 18, 19, 21, 24, 25, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 44, 45
C	1, 5, 7, 9, 18, 19, 20, 21, 25, 31, 32, 34, 36, 39, 40, 41, 44, 45, 51
D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

continuación

		Análisis	Paneles significativos (valor de p menor que o igual a 0,05) por análisis. Los números de los paneles son como se enumera en la tabla 2
PO	48 h antes del estadio LRA	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		A	2, 4, 6, 7, 11, 17, 22, 26, 27, 29, 32, 33, 39, 42, 44, 45, 49
		B	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	2, 4, 9, 12, 13, 15, 19, 21, 28, 33, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 50, 51
	0 h antes del estadio LRA	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

continuación

	Análisis	Paneles significativos (valor de p menor que o igual a 0,05) por análisis. Los números de los paneles son como se enumera en la tabla 2
48 h antes del estadio LRA	A	2, 6, 7, 11, 17, 22, 26, 27, 29, 32, 33, 39, 40, 42, 44, 45, 49
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	12, 13, 28, 35, 38, 46, 47
	D	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

Tabla 7: Significancia de paneles de tres marcadores ejemplares; modelo de producto; "-" si $p < 0,05$, y como "+" si $p \geq 0,05$

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
1	elastasa de neutrófilos x ácido hialurónico x interleucina-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	factor estimulante de colonias de macrófagos 1 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3	componente P del amiloide sérico x elastasa de neutrófilos x quimiocina 24 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 6 con motivo C-X-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	componente P del amiloide sérico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina G2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA															
		sCr				sCr_PO				PO							
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D				
7	beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	catépsina D x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	inmunoglobulina G1 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-1 beta / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	elastasa de neutrófilos x catépsina D / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	quimiocina 24 con motivo C-C x elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	ácido hialurónico x inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	elastasa de neutrófilos x ácido hialurónico x inmunoglobulina G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catépsina D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	quimiocina 24 con motivo C-C x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA												
		sCr						sCr_PO						
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina G1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interlequina-11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inmunoglobulina G1 x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
cadena alfa del receptor de interleucina 2 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inmunoglobulina G2 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
interleucina-11 x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x beta-2-glucoproteína 1		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
matrilisina x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x quimiocina 24 con motivo C-C		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inhibidor de metaloproteínasa 2 x elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiotina 13 con motivo C-C		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glicoproteína 1 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
75	ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
79	elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
81	beta-2-glucoproteína 1 x ácido hialurónico / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
84	elastasa de neutrófilos x beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
85	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
86	beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87	beta-2-glucoproteína 1 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	inhibidor de metaloproteínasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
ácido hialurónico x inmunoglobulina G1 / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x inhibidor de metaloproteinasa 2 / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteinasa 2 / (molécula de adhesión intercelular 1)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 8: Significancia de paneles de tres marcadores ejemplares; modelo de regresión logística; " - " si $p < 0,05$, y como "+" si $p \geq 0,05$

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
elastasa de neutrófilos; ácido hialurónico; interleucina-11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
factor estimulante de colonias de macrófagos 1; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico; elastasa de neutrófilos; quimiocina 24 con motivo C-C		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 6 con motivo C-X-C		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico; elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina G2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glucoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
catepsina D; elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inmunoglobulina G1; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-1 beta; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2; factor de crecimiento de hepatocitos		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; catepsina D; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
quimiocina 24 con motivo C-C; elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; ácido hialurónico; inmunoglobulina G1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; catepsina D		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
quimiocina 24 con motivo C-C; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11; inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina A		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA															
		sCr				sCr PO				PO							
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D				
25	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	inmunoglobulina G1; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	elastasa de neutrófilos; beta-2-glicoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	cadena alfa del receptor de interleucina 2; elastasa de neutrófilos;	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	inmunoglobulina G2; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	ácido hialurónico; beta-2-glicoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	interleucina-11; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	beta-2-glicoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; beta-2-glicoproteína 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	matrilisina; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; quimiocina 24 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	inhibidor de metaloproteínasa 2; elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr _{PO}				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 13 con motivo C-C		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina A; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glucoproteína 1; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; inmunoglobulina A; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; quimiocina 24 con motivo C-C; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA											
		sCr				sCr_PO				PO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
60	elastasa de neutrófilos; catepsina D; inhibidor de metaloproteinasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	beta-2-glucoproteína 1; inhibidor de metaloproteinasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 24 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteinasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteinasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	inmunoglobulina A; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	componente P del amiloide sérico; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; catepsina D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteinasa 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteinasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	ácido hialurónico; beta-2-glucoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteinasa 2; factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; catepsina D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

	Panel n.º	Análisis	24 horas antes del estadio LRA															
			sCr				sCr_PO				PO							
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D				
beta-2-glicoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	78		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	79		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	80		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glicoproteína 1; ácido hialurónico; (alfa-1 antitripsina)	81		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos	82		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	83		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; beta-2-glicoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	84		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2	85		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glicoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2	86		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-2-glicoproteína 1; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	87		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A	88		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	89		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inhibidor de metaloproteínasa 2; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	90		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; inmunoglobulina G1; (alfa-1 antitripsina)	91		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	92		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)	93		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	24 horas antes del estadio LRA											
	Análisis				sCr				PO			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
beta-2-glicoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2; (molécula de adhesión intercelular 1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 9: Significancia de paneles de tres marcadores ejemplares, análisis E; modelo de producto; "-" si $p < 0,05$, y como "+" si $p \geq 0,05$

Panel n.º	Análisis		sCr E	sCr_PO E	PO E
1			-	-	-
2			-	-	-
3			-	-	-
4			-	-	-
5			-	-	-
6			-	-	-
7			-	-	-
8			-	-	-
9			-	-	-
10			-	-	-

elastasa de neutrófilos x ácido hialurónico x interleucina-11
 factor estimulante de colonias de macrófagos 1 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)
 componente P del amiloide sérico x elastasa de neutrófilos x quimiocina 24 con motivo C-C
 elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 6 con motivo C-X-C
 componente P del amiloide sérico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos
 ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina G2
 beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11
 catepsina D x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos
 inmunoglobulina G1 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)
 proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-1 beta / (alfa-1 antitripsina)

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
11	componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11	-		-		-	
12	elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
13	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
14	elastasa de neutrófilos x catepsina D / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
15	quimiocina 24 con motivo C-C x elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
16	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina G1	-		-		-	
17	ácido hialurónico x inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
18	elastasa de neutrófilos x ácido hialurónico x inmunoglobulina G1	-		-		-	
19	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	-		-		-	
20	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
21	quimiocina 24 con motivo C-C x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
22	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
23	componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
24	ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A	-		-		-	
25	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina G1	-		-		-	
26	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11	-		-		-	
27	ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
28	inmunoglobulina G1 x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
29	elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	

continuación

Panel nº.	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E	E	E	E	E	E
30	elastasa de neutrófilos x beta-2-glicoproteína 1 x inhibidor de metaloproteína 2	-	-	-	-	-	-
31	cadena alfa del receptor de interleucina 2 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
32	inmunoglobulina G2 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
33	ácido hialurónico x beta-2-glicoproteína 1 x inhibidor de metaloproteína 2	-	-	-	-	-	-
34	interleucina-11 x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
35	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteína 2	-	-	-	-	-	-
36	beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	-	-	-	-	-	-
37	ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x beta-2-glicoproteína 1	-	-	-	-	-	-
38	matriisina x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
39	ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x quimiocina 24 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-
40	inhibidor de metaloproteína 2 x elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-	-	-	-	-	-
41	elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
42	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
43	elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	-	-	-	-	-	-
44	ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 13 con motivo C-C	-	-	-	-	-	-
45	ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-
46	ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-	-	-	-	-	-

continuación

Análisis	Panel n.º	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	47	-		-		-	
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11	48	-		-		-	
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	49	-		-		-	
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	50	-		-		-	
ácido hialurónico x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	51	-		-		-	
elastasa de neutrófilos x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	52	-		-		-	
beta-2-glucoproteína 1 x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	53	-		-		-	
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	54	-		-		-	
ácido hialurónico x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	55	-		-		-	
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	56	-		-		-	
elastasa de neutrófilos x quimiocina 24 con motivo C-C / (alfa-1 antitripsina)	57	-		-		-	
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	58	-		-		-	
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	59	-		-		-	
elastasa de neutrófilos x catepsina D x inhibidor de metaloproteínasa 2	60	-		-		-	
beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	61	-		-		-	
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	62	-		-		-	
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C	63	-		-		-	
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	64	-		-		-	
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2	65	-		-		-	
inmunoglobulina A x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	66	-		-		-	

continuación

Análisis	Panel n°.	sCr		sCr PO		PO	
		E	E	E	E		
componente P del amiloide sérico x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	67	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	68	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x catepsina D	69	-	-	-	-	-	-
proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina G1 / (alfa-1 antitripsina)	70	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasa 2	71	-	-	-	-	-	-
inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteinasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	72	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x beta-2-glicoproteina 1 x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	73	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteinasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	74	-	-	-	-	-	-
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	75	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	76	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral / (alfa-1 antitripsina)	77	-	-	-	-	-	-
beta-2-glicoproteina 1 x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	78	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteinasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	79	-	-	-	-	-	-
proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	80	-	-	-	-	-	-
beta-2-glicoproteina 1 x ácido hialurónico / (alfa-1 antitripsina)	81	-	-	-	-	-	-
elastasa de neutrófilos x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	82	-	-	-	-	-	-
componente P del amiloide sérico x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	83	-	-	-	-	-	-

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr PO		PO	
		E		E		E	
84	elastasa de neutrófilos x beta-2-gluco proteina 1 x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
85	elastasa de neutrófilos x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasas 2	-		-		-	
86	beta-2-gluco proteina 1 x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasas 2	-		-		-	
87	beta-2-gluco proteina 1 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
88	ácido hialurónico x proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	-		-		-	
89	componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteinasas 2 / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
90	inhibidor de metaloproteinasas 2 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
91	ácido hialurónico x inmunoglobulina G1 / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
92	ácido hialurónico x inhibidor de metaloproteinasas 2 / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
93	elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
94	beta-2-gluco proteina 1 x inhibidor de metaloproteinasas 2 / (molécula de adhesión intercelular 1)	-		-		-	

Tabla 10: Significancia de paneles de tres marcadores ejemplares, análisis E; modelo de regresión logística; "-" si $p < 0,05$, y como "+" si $p \geq 0,05$

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
1	elastasa de neutrófilos; ácido hialurónico; interleucina-11	-		-		-	
2	factor estimulante de colonias de macrófagos 1; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
3	componente P del amiloide sérico; elastasa de neutrófilos; quimiocina 24 con motivo C-C	-		-		-	
4	elastasa de neutrófilos; proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 6 con motivo C-X-C	-		-		-	
5	componente P del amiloide sérico; elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
6	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina G2	-		-		-	
7	beta-2-glicoproteína 1; proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11	-		-		-	
8	catepsina D; elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
9	inmunoglobulina G1; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
10	proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-1 beta; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
11	componente P del amiloide sérico; proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11	-		-		-	
12	elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteinasa 2	-		-		-	
13	proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteinasa 2; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
14	elastasa de neutrófilos; catepsina D; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
15	quimiocina 24 con motivo C-C; elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteinasa 2	-		-		-	
16	elastasa de neutrófilos; proteina de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1	-		-		-	
17	ácido hialurónico; inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteinasa 2	-		-		-	
18	elastasa de neutrófilos; ácido hialurónico; inmunoglobulina G1	-		-		-	

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
19	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; catepsina D	-		-		-	
20	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
21	quimiocina 24 con motivo C-C; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
22	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
23	componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
24	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; Inmunoglobulina A	-		-		-	
25	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1	-		-		-	
26	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11	-		-		-	
27	ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
28	inmunoglobulina G1; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
29	elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
30	elastasa de neutrófilos; beta-2-glicoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
31	cadena alfa del receptor de interleucina 2; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
32	inmunoglobulina G2; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
33	ácido hialurónico; beta-2-glicoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
34	interleucina-11; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
35	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
36	beta-2-glicoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
37	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; beta-2-glicoproteína 1	-		-		-	
38	matrilisina; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
39	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; quimiocina 24 con motivo C-C	-		-		-	
40	inhibidor de metaloproteínasa 2; elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-		-		-	
41	elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
42	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
43	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A	-		-		-	
44	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 13 con motivo C-C	-		-		-	
45	ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
46	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-		-		-	
47	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
48	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; interleucina-11	-		-		-	
49	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	-		-		-	
50	elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
51	ácido hialurónico; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
52	elastasa de neutrófilos; inmunoglobulina A; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
53	beta-2-glucoproteína 1; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
54	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
55	ácido hialurónico; inmunoglobulina A; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
56	ácido hialurónico; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
57	elastasa de neutrófilos; quimiocina 24 con motivo C-C; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
58	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
59	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
60	elastasa de neutrófilos; catepsina D; inhibidor de metaloproteínasa 2	-		-		-	
61	beta-2-glucoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
62	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico	-		-		-	

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr_PO		PO	
		E		E		E	
63	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; quimiocina 24 con motivo C-C	-		-		-	
64	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteína 2; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
65	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteína 2	-		-		-	
66	inmunoglobulina A; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
67	componente P del amiloide sérico; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
68	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
69	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; catepsina D	-		-		-	
70	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina G1; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
71	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteína 2	-		-		-	
72	inmunoglobulina A; inhibidor de metaloproteína 2; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
73	ácido hialurónico; beta-2-glucoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-		-		-	
74	elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteína 2; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
75	ácido hialurónico; elastasa de neutrófilos; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	
76	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; catepsina D	-		-		-	
77	elastasa de neutrófilos; miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
78	beta-2-glucoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
79	elastasa de neutrófilos; inhibidor de metaloproteína 2; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
80	proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
81	beta-2-glucoproteína 1; ácido hialurónico; (alfa-1 antitripsina)	-		-		-	
82	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; factor de crecimiento de hepatocitos	-		-		-	

continuación

Panel n.º	Análisis	sCr		sCr PO		PO	
		E	E	E	E	E	E
83	componente P del amiloide sérico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
84	elastasa de neutrófilos; beta-2-glucoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	-	-	-	-	-	-
85	elastasa de neutrófilos; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-
86	beta-2-glucoproteína 1; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inhibidor de metaloproteínasa 2	-	-	-	-	-	-
87	beta-2-glucoproteína 1; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
88	ácido hialurónico; proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7; inmunoglobulina A	-	-	-	-	-	-
89	componente P del amiloide sérico; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
90	inhibidor de metaloproteínasa 2; factor de crecimiento de hepatocitos; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
91	ácido hialurónico; inmunoglobulina G1; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
92	ácido hialurónico; inhibidor de metaloproteínasa 2; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
93	elastasa de neutrófilos; componente P del amiloide sérico; (alfa-1 antitripsina)	-	-	-	-	-	-
94	beta-2-glucoproteína 1; inhibidor de metaloproteínasa 2; (molécula de adhesión intercelular 1)	-	-	-	-	-	-

ES 2 818 138 T3

Tabla 11: Significancia de paneles de tres marcadores ejemplares; modelo de producto; los números de los paneles son como se enumera en la tabla 7; “-” si $p < 0,05$, y como “+” si $p \geq 0,05$

sCr	0 h antes del estadio LRA	A	3, 5, 9, 11, 14, 16, 21, 22, 23, 28, 29, 32, 34, 38, 41, 42, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 89, 90, 91, 92, 93
		B	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	3, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	48 h antes del estadio LRA	A	32,70
		B	3, 5, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	5, 7, 9, 10, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 45, 47, 48, 51, 54, 55, 56, 61, 64, 66, 67, 70, 71, 73, 78, 80, 81, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92
		D	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
sCr_PO	0 h antes del estadio LRA	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	48 h antes del estadio LRA	A	8, 9, 20, 28, 41, 46, 51, 54, 55, 56, 58, 66, 67, 69, 74, 75, 80, 82, 89, 90, 91, 92
		B	3, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93
		C	45
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40,

(continuación)

			41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
PO	0 h antes del estadio LRA	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	48 h antes del estadio LRA	A	8, 9, 10, 19, 20, 25, 36, 41, 46, 51, 54, 55, 56, 66, 67, 75, 80, 81, 87, 90, 91, 92
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

Tabla 12: Significancia de paneles de tres marcadores ejemplares; modelo de regresión logística; los números de los paneles son como se enumera en la tabla 8; “-” si $p < 0,05$, y como “+” si $p \geq 0,05$

5

sCr	0 h antes del estadio LRA	A	1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

(continuación)

		42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
48 h antes del estadio LRA	A	1, 5, 6, 8, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 33, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 58, 59, 62, 65, 66, 67, 69, 71, 73, 74, 75, 77, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 92
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	C	3, 7, 11, 12, 13, 17, 21, 22, 23, 26, 35, 36, 43, 45, 47, 48, 52, 63, 66, 71, 72, 73, 78, 84, 86, 88
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

Con fines ejemplares, la población de pacientes de un conjunto seleccionado de los análisis anteriores, se segregó basándose en los resultados de los paneles usando valores de umbral que dividían la población en tercios ("terciles").

- 5 Los pacientes con resultados de panel en el tercio inferior, medio y superior comprenden el primer, segundo y tercer terciles, respectivamente. El riesgo relativo de alcanzar el estadio indicado de LRA se calculó para el segundo y tercer terciles, con respecto a un valor de 1 para el primer tercil, como se indica en las siguientes tablas 13 y 14

Tabla 13: Riesgo relativo de desarrollar al menos RIFLE I (análisis B y E) o RIFLE F (análisis C) para paneles de 2 marcadores ejemplares. El tiempo de recogida es 24 h antes de RIFLE I para análisis B y C. El tiempo de recogida es en la inscripción para el análisis E, y los sujetos en los estadios RIFLE I o F en la inscripción se excluyeron. T2, p2, T3 y p3 son el riesgo relativo y el valor de p correspondiente para el segundo y tercer tercil (relativos al primer tercil), respectivamente.

Panel	Análisis B			Análisis C			Análisis E			
	T2	p2	T3	T2	p2	T3	T2	p2	T3	p3
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	3,3	7,0E-02	11,3	>2,0	<0,57	>13,0	3,0	1,9E-01	11,9	9,4E-04
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos	2,0	2,7E-01	8,7	>1	<1	>14,0	1,7	4,9E-01	7,9	9,7E-04
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteinasa 2	3,0	1,0E-01	11,6	>1,0	<1	>14,0	2,0	4,3E-01	12,9	6,2E-04
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	3,0	1,0E-01	12,0	1,0	1,0	14,0	3,0	1,9E-01	11,9	9,4E-04
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasa 2	1,7	3,8E-01	9,2	1,0	1,0	14,0	2,5	2,8E-01	12,4	7,6E-04
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	2,7	1,5E-01	12,0	>1	<1	>14,0	1,3	7,1E-01	8,3	7,4E-04
ácido hialurónico x inhibidor de metaloproteinasa 2	3,0	1,0E-01	12,0	3,0	3,4E-01	12,0	2,0	3,4E-01	7,6	1,3E-03
beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	3,0	1,0E-01	12,0	0,0	na	15,0	4,5	6,0E-02	10,4	1,9E-03
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	6,0	2,0E-02	16,9	2,0	5,7E-01	13,0	3,5	1,2E-01	11,4	1,2E-03
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x CXCL-1, 2, y 3	6,5	1,4E-02	16,5	>3,0	<0,34	>13,0	>9,0	<0,038	>23	<0,0023
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	1,2	7,7E-01	7,4	0,0	na	15,0	2,3	2,3E-01	7,3	1,7E-03
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	2,3	1,8E-01	8,5	>2	<0,57	>13,0	2,5	2,8E-01	12,4	7,6E-04
componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	3,3	7,1E-02	11,6	2,0	5,7E-01	13,0	3,5	1,2E-01	11,5	1,1E-03

continuación

Panel	Análisis B						Análisis C						Análisis E		
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	T2	p2	T3	p3
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico	4,0	3,3E-02	11,0	8,4E-05	2,0	5,7E-01	13,0	1,4E-02	3,5	1,2E-01	11,4	3,5	1,2E-01	11,4	1,2E-03
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	1,0	1,0E+00	7,6	2,9E-05	0,0	na	15,0	9,0E-03	4,0	8,4E-02	10,9	4,0	8,4E-02	10,9	1,5E-03
interleucina-11 x inhibidor de metaloproteínasa 2	4,0	3,3E-02	10,7	1,1E-04	>2,0	<0,57	>13,0	<0,014	7,9	5,3E-02	21,8	7,9	5,3E-02	21,8	2,8E-03
ácido hialurónico x interleucina-11	1,8	3,0E-01	6,6	1,2E-04	1,0	1,0	13,0	1,4E-02	1,7	4,9E-01	7,6	1,7	4,9E-01	7,6	1,3E-03
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x interleucina-11	4,0	3,3E-02	10,6	1,1E-04	>2,0	<0,57	>13,0	<0,014	9,0	3,9E-02	21,0	9,0	3,9E-02	21,0	3,2E-03
ácido hialurónico / (alfa-1 antitripsina)	3,0	1,0E-01	12,0	4,5E-05	1,0	1,0	14,0	1,1E-02	10,9	2,3E-02	19,8	10,9	2,3E-02	19,8	3,9E-03
ácido hialurónico x inmunoglobulina A	1,0	9,9E-01	6,0	7,1E-05	2,0	5,7E-01	13,0	1,4E-02	2,7	1,6E-01	7,0	2,7	1,6E-01	7,0	2,1E-03
inmunoglobulina A x inhibidor de metaloproteínasa 2	1,8	3,8E-01	9,2	3,2E-05	0,0	na	15,0	9,0E-03	4,0	8,4E-02	10,9	4,0	8,4E-02	10,9	1,5E-03
beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteínasa 2	1,6	4,2E-01	7,0	6,4E-05	0,0	na	15,0	8,9E-03	2,0	3,4E-02	7,6	2,0	3,4E-02	7,6	1,3E-03
inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	4,3	2,4E-02	10,6	1,1E-04	1,0	1,0	14,0	1,1E-02	>10,0	<0,029	>22	>10,0	<0,029	>22	<0,0027
componente P del amiloide sérico x inhibidor de metaloproteínasa 2	2,5	1,3E-01	8,5	6,6E-05	2,0	5,7E-01	13,0	1,4E-02	3,5	1,3E-01	11,4	3,5	1,3E-01	11,4	1,2E-03
ácido hialurónico x beta-2-glucoproteína 1	1,8	3,0E-01	6,8	8,7E-05	2,0	5,7E-01	13,0	1,4E-02	1,5	5,4E-01	5,5	1,5	5,4E-01	5,5	2,4E-03

Tabla 14: Riesgo relativo de desarrollar al menos RIFLE I (análisis B y E) o RIFLE F (análisis C) para paneles de 3 marcadores ejemplares. El tiempo de recogida es 24 h antes de RIFLE I para análisis B y C. El tiempo de recogida es en la inscripción para el análisis E, y los sujetos en los estadíos RIFLE I o F en la inscripción se excluyeron. T2, p2, T3 y p3 son el riesgo relativo y el valor de p correspondiente para el segundo y tercer tercil (relativos al primer tercil), respectivamente.

Panel	Análisis B			Análisis C			Análisis E			
	T2	p2	T3	T2	p2	T3	T2	p2	T3	
ácido hialurónico x beta-2-glucoproteína 1 / (alfa-1 antitripsina)	5,0	4,0E-02	17,9	>3,0	<3,4E-01	>13,0	<1,4E-02	>9,1	<3,8E-02	>23,2
beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	5,0	3,9E-02	17,9	>2,0	<5,7E-01	>14,0	<1,1E-02	>7,0	<7,1E-02	>25,0
beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	5,5	2,8E-02	17,4	>2,0	<5,7E-01	>14,0	<1,1E-02	>9,0	<3,9E-02	>23,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	3,0	1,0E-01	11,6	>2,0	<5,7E-01	>13,0	<1,4E-02	3,5	1,2E-01	11,4
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	3,0	1,0E-01	11,7	>2,0	<5,7E-01	>13,0	<1,4E-02	6,9	7,2E-02	23,8
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	2,7	1,5E-01	12,0	>1,0	<1,0E00	>14,0	<1,1E-02	3,5	1,2E-01	11,4
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	2,3	2,2E-01	12,6	0,0	na	15,0	9,0E-03	>6,1	<9,8E-02	>26,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	5,0	3,9E-02	18,0	>1,0	<1,0E00	>15,0	<8,9E-03	>8,1	<5,1E-02	>24,0
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	2,3	2,3E-01	12,6	>1,0	<1,0E00	>15,0	<8,9E-03	5,9	1,0E-01	24,8
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	5,0	3,9E-02	17,5	>1,0	<1,0E00	>14,0	<1,1E-02	2,5	2,8E-01	12,4
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	2,0	2,6E-01	8,8	>1,0	<1,0E00	>14,0	<1,1E-02	7,9	5,3E-02	22,8
ácido hialurónico x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	4,0	8,2E-02	18,9	>2,0	<5,7E-01	>14,0	<1,1E-02	>8,1	<5,1E-02	>24,2

continuación

Panel	Análisis B			Análisis C			Análisis E				
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	5,5	2,8E-02	17,0	1,1E-04	>2,0	<5,7E-01	>13,0	<1,4E-02	3,5	1,3E-01	11,4
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	3,0	1,0E-01	11,6	5,5E-05	>2,0	<5,7E-01	>13,0	<1,4E-02	3,5	1,3E-01	11,4
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2 / (alfa-1 antitripsina)	1,8	3,8E-01	9,0	4,1E-05	>1,0	<1,0E00	>14,0	<1,1E-02	5,9	1,0E-01	24,8
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	4,0	8,2E-02	18,4	6,8E-05	>2,0	<5,7E-01	>13,0	<1,4E-02	3,0	1,8E-01	11,9
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	4,5	5,7E-02	17,9	8,1E-05	>2,0	<5,7E-01	>13,0	<1,4E-02	2,5	2,8E-01	12,4
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	0,6	3,8E-01	5,1	1,1E-04	0,0	na	14,0	1,1E-02	3,0	1,8E-01	11,9
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico / (alfa-1 antitripsina)	4,0	8,1E-02	19,0	5,6E-05	>1,0	<1,0E00	>15,0	<8,9E-03	4,0	2,2E-01	26,8
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral / (alfa-1 antitripsina)	2,0	2,6E-01	8,8	5,1E-05	>1,0	<1,0E00	>14,0	<1,1E-02	5,9	1,0E-01	24,8
componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	2,0	3,3E-01	12,9	2,4E-05	>2,0	<5,7E-01	>14,0	<1,1E-02	5,0	1,4E-01	26,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x cathepsina D	1,5	5,4E-01	9,2	3,2E-05	>1,0	<1,0E00	>14,0	<1,1E-02	1,7	4,9E-01	7,9
ácido hialurónico x beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	3,3	7,1E-02	11,6	5,5E-05	0,0	na	15,0	9,0E-03	2,0	3,4E-01	7,7
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	1,4	5,7E-01	7,0	6,4E-05	1,0	1,0E00	13,0	1,4E-02	3,0	1,8E-01	12,0
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C	1,5	5,3E-01	9,2	3,2E-05	1,0	1,0E00	13,0	1,4E-02	8,0	5,2E-02	22,8
inhibidor de metaloproteínasa 2 x elastasa de neutrófilos x cathepsina D	3,3	7,0E-02	11,3	6,9E-05	>1,0	<1,0E00	>14,0	<1,1E-02	5,0	1,5E-01	25,8
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2	2,3	2,2E-01	12,3	3,5E-05	>2,0	<5,7E-01	>13,0	<1,4E-02	2,5	2,8E-01	12,4
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	3,3	7,0E-02	11,7	5,4E-05	1,0	1,0E00	14,0	1,1E-02	2,5	2,8E-01	12,4

Ejemplo 6: Marcadores de lesión renal para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes

En el siguiente estudio se inscribieron pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Cada paciente se clasificó por estado renal como sin lesión (0), riesgo de lesión (R), lesión (I) y fallo (F) según el estadio máximo alcanzado a las 48 horas de la inscripción determinado por los criterios RIFLE. En el momento de la inscripción en el estudio, se recogieron muestras de sangre anticoaguladas con EDTA (10 ml) y una muestra de orina (25-30 ml) de cada paciente. Cada uno de los marcadores se midió a través de métodos de inmunoensayo estándar usando reactivos de ensayo disponibles en el comercio en las muestras de orina y en el componente plasmático plasma de las muestras de sangre recogidas.

Los resultados de los ensayos de marcadores individuales obtenidos de la muestra de la inscripción, se combinaron para proporcionar un resultado único como se indica en el presente documento, y el resultado único se trató como un marcador individual usando métodos estadísticos estándar. Al expresar estas combinaciones, los operadores matemáticos tales como "X" (multiplicación) y "/" (división) se usan en su sentido matemático normal. La población de pacientes se segregó basándose en los resultados del panel usando valores umbral que dividieron la población en tercios ("terciles"). Los pacientes con resultados de panel en el tercio inferior, medio y superior comprenden el primer, segundo y tercer terciles, respectivamente. Se calculó el riesgo relativo de mortalidad relacionada con LRA a los 7, 14 y 28 días para el segundo y tercer terciles, con respecto a un valor de 1 para el primer tercil, como se indica en la siguiente tabla. La "mortalidad relacionada con LRA" o la "muerte relacionada con LRA" se definió como muerte acompañada por un estadio RIFLE mínimo de R.

Tabla 15. Riesgo relativo de muerte relacionada con LRA a los 7, 14 y 28 días desde la inscripción para el tercer tercil en comparación con el primer tercil de los resultados del panel

Muerte relacionada con LRA a los 7 días después de la inscripción

Panel	Riesgo relativo para el tercer tercil (p<0,05)
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasa 2	10,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	11,0
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	5,0
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico	5,0
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	9,0
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	10,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 13 con motivo C-C	6,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	5,0
beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	5,0
componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	5,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	5,0
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasa 2	10,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	5,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	9,0
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteinasa 2	5,0
	5,5
ácido hialurónico x beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteinasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	5,0
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C	5,5
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico / (alfa-1-antitripsina)	5,0

Muerte relacionada con LRA a los 14 días después de la inscripción

Panel	Riesgo relativo para el tercer tercil (p<0,05)
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteína 2	6,0
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	6,0
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2	6,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	7,0
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	7,0
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico	5,5
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos	4,0
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	5,5
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	12,0
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	12,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 13 con motivo C-C	7,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	4,3
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	5,5
beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	6,0
componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	6,0
beta-2-glucoproteína 1 x inhibidor de metaloproteína 2 / (alfa-1-antitripsina)	3,7

Muerte relacionada con LRA a los 7 días después de la inscripción

Panel	Riesgo relativo para el tercer tercil (p<0,05)
beta-2-glucoproteína 1 x ácido hialurónico / (alfa-1-antitripsina)	5,0
beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1-antitripsina)	5,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	6,5
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteína 2	13,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	6,0
ácido hialurónico x inmunoglobulina A / (alfa-1 antitripsina)	3,7
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	4,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	11,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x catepsina D	6,5
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2	4,0
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteína 2	6,0
ácido hialurónico x beta-2-glucoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	6,5
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	4,3
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	6,5
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2 / (alfa-1 antitripsina)	3,7
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	4,0
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral / (alfa-1 antitripsina)	3,3
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	4,7
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	4,3
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C	7,0
elastasa de neutrófilos x catepsina D x inhibidor de metaloproteína 2	4,0
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico / (alfa-1-antitripsina)	7,0

Muerte relacionada con LRA a los 28 días después de la inscripción

Panel	Riesgo relativo para el tercer tercil (p<0,05)
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteína 2	4,3
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	4,3
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteína 2	4,3
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	5,0
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	4,7
ácido hialurónico x componente P del amiloide sérico	3,7
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos	3,3
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	4,0
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	6,5
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	6,5

Muerte relacionada con LRA a los 7 días después de la inscripción

Panel	Riesgo relativo para el tercer tercil (p<0,05)
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 13 con motivo C-C	5,0
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inmunoglobulina A	3,3
proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocinas (1, 2, 3) con motivo C-X-C	4,0
beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	4,0
componente P del amiloide sérico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	4,0
beta-2-glicoproteína 1 x ácido hialurónico / (alfa-1-antitripsina)	3,7
beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1-antitripsina)	3,7
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	4,7
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	7,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico	4,3
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos / (alfa-1 antitripsina)	3,3
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos	6,0
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x catepsina D	4,7
ácido hialurónico x elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2	3,3
ácido hialurónico x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x inhibidor de metaloproteínasa 2	4,3
ácido hialurónico x beta-2-glicoproteína 1 x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7	4,7
elastasa de neutrófilos x factor de crecimiento de hepatocitos / (alfa-1 antitripsina)	3,5
elastasa de neutrófilos x inhibidor de metaloproteínasa 2 x factor de crecimiento de hepatocitos	4,7
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x catepsina D	3,3
elastasa de neutrófilos x miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral / (alfa-1 antitripsina)	2,8
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 / (alfa-1 antitripsina)	3,8
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x factor de crecimiento de hepatocitos	3,5
elastasa de neutrófilos x proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 x quimiocina 24 con motivo C-C	5,0
elastasa de neutrófilos x catepsina D x inhibidor de metaloproteínasa 2	3,3
elastasa de neutrófilos x componente P del amiloide sérico / (alfa-1-antitripsina)	5,0

Los ejemplos proporcionados en el presente documento son representativos de realizaciones preferidas, y son ejemplares.

5 Por tanto, en el presente documento, por ejemplo, en cada caso, cualquiera de las expresiones “que comprende”, “que consiste esencialmente en” y “que consiste en”, puede sustituirse por cualquiera de las otras dos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar el estado renal en un sujeto, que comprende:
- 5 realizar una pluralidad de ensayos configurados para detectar una pluralidad de marcadores de lesión renal, comprendiendo la pluralidad de marcadores de lesión renal, inhibidor de metaloproteinasa 2 y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 y opcionalmente comprendiendo además ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-gluco proteína1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos 1 en una muestra de fluido corporal obtenida del sujeto, para proporcionar uno o más resultados de ensayo; y
- 10 correlacionar los resultados de ensayo con el estado renal del sujeto, en donde dichos resultados de ensayo se combinan usando una función que convierte dichos resultados de ensayo en un resultado compuesto único, en donde adicionalmente dicha etapa de correlación comprende:
- 20 (i) correlacionar los resultados de ensayo con uno o más de, estratificación de riesgo, diagnóstico, pronóstico, estadificación, clasificación y seguimiento de insuficiencia renal aguda (IRA) del sujeto, o (ii) asignar al sujeto una probabilidad de uno o más cambios futuros en el estado renal basándose en los resultados de ensayo, en donde dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden insuficiencia renal aguda (IRA).
- 25 2. Un método según la reivindicación 1, en donde dichos resultados de ensayo comprenden una concentración medida de inhibidor de metaloproteinasa 2 y una concentración medida de proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, y opcionalmente además al menos 1, 2, 3, 4 o 5 de:
- 30 una concentración medida de ácido hialurónico,
una concentración medida de inmunoglobulina A,
una concentración medida de inmunoglobulina G1,
una concentración medida de inmunoglobulina G2,
una concentración medida de alfa-1 antitripsina,
una concentración medida de componente P del amiloide sérico,
35 una concentración medida de factor de crecimiento de hepatocitos,
una concentración medida de beta-2-gluco proteína 1,
una concentración medida de interleucina-1 beta,
una concentración medida de molécula de adhesión intercelular 1,
una concentración medida de elastasa de neutrófilos,
40 una concentración medida de miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral,
una concentración medida de interleucina-11,
una concentración medida de catepsina D,
una concentración medida de quimiocina 24 con motivo C-C,
una concentración medida de quimiocina 6 con motivo C-X-C,
45 una concentración medida de quimiocina 13 con motivo C-C,
una concentración medida de quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C,
una concentración medida de matrilisina,
una concentración medida de cadena alfa del receptor de interleucina-2,
una concentración medida de proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3, y
50 una concentración medida de factor estimulante de colonias de macrófagos 1.
3. Un método según la reivindicación 1, en donde dichos uno o más cambios futuros en el estado renal comprenden un desenlace clínico relacionado con una lesión renal padecida por el sujeto, o, en donde la probabilidad de que se produzcan uno o más cambios futuros en el estado renal es que es más o menos probable que se produzca un acontecimiento de interés a los 30 días siguientes al momento en que se obtiene la muestra de fluido corporal del sujeto.
- 55 4. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde para la evaluación del estado renal, el sujeto se selecciona basándose en la preexistencia en el sujeto de uno o más factores de riesgo conocidos de IRA prerrenal, renal intrínseca o posrenal, o en donde para la evaluación del estado renal, el sujeto se selecciona basándose en un diagnóstico existente de uno o más de insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, hipertensión, arteriopatía coronaria, proteinuria, insuficiencia renal, filtración glomerular por debajo del intervalo normal; cirrosis, creatinina en suero por encima del intervalo normal, aneurisma, enfermedad pulmonar crónica, lesión pulmonar aguda, infección por VIH, una disminución de volumen, hipotensión, choque, septicemia, lesión a la función renal, función renal reducida, IRA; o basándose en que está sometido o se ha sometido a cirugía vascular mayor, derivación de arteria
- 60
65

coronaria u otra cirugía cardíaca; o basándose en una exposición previa o esperada a uno o más agentes nefrotóxicos; o en una o más puntuaciones de riesgo.

5. Un método según una de las reivindicaciones 1-2,
5 en donde dicha etapa de correlación comprende evaluar si en un sujeto que ha padecido una lesión en una función renal, función renal reducida o IRA, la función renal mejora o empeora, basándose en el/los resultado(s) de ensayo.
6. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde dicho método es un método para diagnosticar en dicho sujeto la aparición o no aparición de una lesión a la función renal, en donde dicho método es un método para
10 diagnosticar en dicho sujeto la aparición o no aparición de función renal reducida o insuficiencia renal aguda.
7. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde dicho método es un método para asignar un riesgo de la aparición o no aparición futura de una lesión a la función renal, función renal reducida, insuficiencia renal aguda, necesidad de terapia renal sustitutiva, o necesidad de un trasplante renal en dicho sujeto.
15
8. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde el sujeto está en el estadio 0 o R de los criterios RIFLE.
9. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde el sujeto tiene una producción de orina de al menos 0,5 ml/kg/h durante las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de fluido corporal.
20
10. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde el sujeto (i) no ha experimentado un aumento de 2 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de fluido corporal, y (ii) tiene una producción de orina de al menos 0,5 ml/kg/h durante las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de fluido corporal.
25
11. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde el sujeto no ha experimentado un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero por encima de un valor basal determinado antes del momento en el que se obtiene la muestra de fluido corporal.
- 30 12. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde el sujeto tiene una producción de orina de al menos 0,3 ml/kg/h durante las 24 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de fluido corporal, o no tiene anuria durante las 12 horas anteriores al momento en el que se obtiene la muestra de fluido corporal.
- 35 13. Un método según una de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha etapa de correlación comprende la asignación de una o más de: una probabilidad de que a las 72 horas, 48 horas, 24 horas o 12 horas, el sujeto i) experimente un aumento de 3 veces o mayor de creatinina en suero, o ii) tenga una producción de orina inferior a 0,3 ml/kg/h durante un período de 24 horas o anuria durante un período de 12 horas.
- 40 14. Un método según una de las reivindicaciones 1-13, en donde la muestra de fluido corporal es una muestra de orina.
- 45 15. El uso *in vitro* de una pluralidad de biomarcadores, comprendiendo la pluralidad de marcadores, inhibidor de metaloproteinasas 2 y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7, y opcionalmente comprendiendo además, ácido hialurónico, inmunoglobulina A, inmunoglobulina G1, inmunoglobulina G2, alfa-1 antitripsina, componente P del amiloide sérico, factor de crecimiento de hepatocitos, molécula de adhesión intercelular 1, beta-2-glucoproteína 1, interleucina-1 beta, elastasa de neutrófilos, miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, interleucina-11, catepsina D, quimiocina 24 con motivo C-C, quimiocina 6 con motivo C-X-C, quimiocina 13 con motivo C-C, quimiocinas 1, 2 y 3 con motivo C-X-C, matrilisina, cadena alfa del receptor de interleucina-2, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 3 y factor estimulante de colonias de macrófagos para la evaluación de lesión renal aguda, en donde el inhibidor de metaloproteinasas 2 y la proteína de
50 unión al factor de crecimiento de tipo insulínico 7 se combinan para determinar un resultado compuesto único.