Efectividad de la determinación de biomarcadores (TIMP 2*IGFBP 7) para la detección precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes agudos

Effectiveness of biomarker determination (TIMP 2*IGFBP 7) early detection of acute kidney injury in acute patients

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

MINISTERIO DE SANIDAD
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Instituto de Salud Carlos III
AIE Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Efectividad de la determinación de biomarcadores (TIMP 2*IGFBP 7) para la detección precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes agudos

Effectiveness of biomarker determination (TIMP 2*IGFBP 7) early detection of acute kidney injury in acute patients

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII

ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Efectividad de la determinación de biomarcadores (TIMP 2*IGFBP 7) para la detección precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes agudos. Lourdes Rodríguez Rojas, Esther Elena García Carpintero. Madrid: Ministerio de Sanidad. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. – X p,; 1 archivo pdf;— (Colección: Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: insuficiencia renal aguda, biomarcadores, TIMP-2*IGFBP-7.

Keywords: *acute kidney injury, biomarkers, TIMP-2*IGFBP-7.*

Financiación:
Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio de 2023.

Para citar este informe:
Rodríguez-Rojas, L., García-Carpintero, E.E. Efectividad de la determinación de biomarcadores (TIMP-2*I-GFBP-7) para la detección precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes agudos. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Madrid. 2026. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agradecimientos:
Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión interna y externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, agradece a los doctores Zaira Molina Collado su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Declaración de conflicto de interés:
Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.
Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información editorial:
Fecha de edición: octubre 2026.
Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III

NIPO Instituto de Salud Carlos III: 156-26-021-0
NIPO SGT-MºSanidad: 133-26-133-2

MINISTERIO DE SANIDAD
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
Instituto de Salud Carlos III
AIeT Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Índice

ÍNDICE DE TABLAS **5**
ÍNDICE DE IMÁGENES **5**
ÍNDICE DE TABLAS **6**
ÍNDICE DE IMÁGENES **6**
SIGLAS Y ACRÓNIMOS **7**
RESUMEN **11**
SUMMARY **14**
1. INTRODUCCIÓN **17**
1.1.Descripción del problema de salud 17
1.2. Epidemiología de la IRA 17
1.3.Diagnóstico de la IRA 18
1.4. Tratamiento de la IRA 21
1.5. Descripción de la tecnología 22
1.6. Justificación de la evaluación 24
2. OBJETIVOS **25**
2.1. Objetivo general 25
2.2. Objetivos específicos 25
2.3. Alcance 25
3. METODOLOGÍA **26**
3.1. Criterios de inclusión de estudios 26
3.2. Criterios de exclusión de estudios 27
3.4. Proceso de selección de estudios 28
3.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo 28
3.6. Extracción de datos 29
3.7. Síntesis de los datos 30
4. RESULTADOS **32**
4.1. Descripción y calidad de los estudios seleccionados 34
4.1.1. Estudios de efectividad diagnóstica 34
4.1.2. Estudios de utilidad clínica 39

4.2. Efectividad 44
4.2.1. Estudios de efectividad diagnóstica 44
4.2.2. Estudios de utilidad clínica 55
4.3. Seguridad 59
5. CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN 60
5.1. Aspectos económicos 60
5.2. Aspectos organizativos 64
5.3. Aspectos éticos, legales, sociales y medioambientales 64
6. DISCUSIÓN 65
7. CONCLUSIONES 72
8. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES Y REVISORES EXTERNOS 73
9. DECLARACIÓN DE INTERESES 74
REFERENCIAS 75
ANEXOS 84
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda 84
ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos 86
ANEXO 3. Características de los estudios incluidos para la evaluación de la efectividad diagnóstica 93
ANEXO 5. Características de los estudios que evalúan la utilidad clínica de NEPHROCHECK® con la aplicación de medidas específicas ante un resultado positivo 109
ANEXO 6. Evaluación de la calidad de la evidencia según GRADE de los estudios de efectividad diagnóstica 117
ANEXO 7. Características de los estudios de evaluación económica 119
ANEXO 8. Riesgo de sesgo de los estudios de evaluación económica 127

Índice de tablas

Tabla 1. Sistemas de clasificación de la IRA 19

Tabla 2. Criterios de inclusión de los estudios evaluados 26

Tabla 3. Principales características de los estudios de efectividad diagnóstica 34

Tabla 4. Valoración del estudio de Suresh *et. al* (60) c on la herramienta MINORS..... 40

Tabla 5. Valoración del riesgo de sesgo de los ECA de utilidad clínica mediante la herramienta RoB-2 43

Tabla 6. Análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: estadísticos..... 47

Tabla 7. Análisis univariado por subrupos de población: estadísticos 49

Tabla 8. Grupo de población postoperatorio de CCV, análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: estadísticos 52

Tabla 9. Variables secundarias descritas en Cuartero *et. al* (41)..... 56

Tabla 10. Variables secundarias descritas en Xie *et al.* (2024) (59) 57

Tabla 11. Principales características de los estudios de utilidad clínica .. 57

Tabla 12. Principales características de las evaluaciones económicas completas 61

Tabla 13. Principales características del estudio de impacto presupuestario..... 63

Índice de imagenes

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo) 33

Figura 2. Resumen de la evaluación de estudios de efectividad diagnóstica según la herramienta QUADAS-2 37

Figura 3. Gráfico en embudo para la valoración del sesgo de publicación de los estudios de efectividad diagnóstica 39

Figura 4. *Forest plot* de sensibilidad en análisis univariado 45

Figura 5. *Forest plot* de especificidad en análisis univariado 45

Figura 6. Curva ROC de sensibilidad y especificidad..... 46

Figura 7. Análisis de subgrupos según categoría de IRA: *forest plot* de sensibilidad 47

Figura 8. Análisis de subgrupos según categoría de IRA: forest plot de especificidad 48

Figura 9. Análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: curva ROC 49

Figura 10. Grupo de población UCI mixta: forest plot de sensibilidad 50

Figura 11. Grupo de población UCI mixta: *forest plot* de especificidad ... 51

Figura 12. Grupo de población UCI mixta: curva ROC..... 51

Figura 13. Grupo de población postoperatorio de CCV: *forest plot* de sensibilidad 52

Figura 14. Grupo de población postoperatorio de CCV*: forest plot* de especificidad 52

Figura 15. Grupo de población postoperatorio de CCV: curva ROC de sensibilidad y especificidad..... 53

Figura 16. Grupo de población postoperatorio de CCV, análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: curva ROC54

Figura 17. Grupo de población “otros”, forest plot de sensibilidad 54

Figura 18. Grupo de población “otros”, *forest plot* de especificidad 55

Figura 19. Grupo de población “otros”: curva ROC 55

Siglas y acrónimos

ADQI	*Acute Dialysis Quality Initiative*
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
APS	*Acute Kidney Injury Prediction Score*
AKIN	*Acute Kidney Injury Network*
AHRQ	*Agency for Healthcare Research and Quality*
AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
ARA-II	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
BIACP	Balón intraaórtico de contrapulsación
BIN	Beneficio incremental neto
BIMN	Beneficio incremental monetario neto
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CCV	Cirugía cardiovascular
CCS	Puntuación de la clínica Cleveland (del inglés *Cleveland Clinic Score*)
CEC	Circulación extracorpórea
CHEERS	*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*
CIE-9-CM	Clasificación inernacional de enfermedades, 9ª modificación clínica
COMT	Catecol-o-metil-transferasa
CPAF	Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación
CRC	Cirugía de revascularización coronaria
Crs	Creatinina sérica
CysC	Cistatina C (en inglés *Cystatin C*)
DAV	Dispositivo de asistencia ventricular
DOR	*Odds ratio* diagnóstica (del inglés *diagnostic odds ratio*)
DP	Diálisis peritoneal

E	Especificidad
ECA	Estudio controlado aleatorizado
FG	Filtración glomerular
FGe	Filtración glomerular estimada
ERC	Enfermedad renal crónica
EE. UU.	Estados Unidos
FDA	*Food and Drug Administration*
FP	Falso positivo
FN	Falso negativo
GCS	Escala de coma de Glasgow (del inglés *Glasgow Coma Scale*)
GRD	Grupos relacionados por el diagnóstico
HD	Hemodiálisis
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IGFBP-7	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (del inglés *insulin-like growth factor-binding protein 7*)
IMAO	Inhibidores de la monoaminooxidasa
INAHTA	*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
IRA	Insuficiencia renal aguda
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
ISPOR-AMCP-NCP	*International Society for Pharmaeconomics and Outcomes Research- Academy of Managed Care Pharmacy-National Pharmaceutical Council*
KDIGO	*Kidney Disease Improving Global Outcome*s
lpm	Latidos por minuto
LS	Puntuación Leicester (del inglés, *Leicester Score*)
LVAD	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (del inglés *left ventricular assist device*)
MA	Metaanálisis
MAKE	Eventos adversos renales mayores (del inglés *Major Adverse Kidney Event*)

MESH	*Medical Subject Headings*
ND	No descrito
NICE	*National Institute for Health and Care Excelence*
NIHR	*National Institute for Health and Care Research*
NGAL	*Neutrophil gelatinase-associated lipocali*n
OR	*Odds ratio*
OMEC	Oxigenación por membrana extracorpórea
PaO_2/FiO_2	Cociente de la presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno
PAS	Presión arterial sistólica
PICO	Pacientes, intervención, comparadores, resultados (del inglés *patients, intervention, comparators, outcomes*)
PiCCO	*Pulse contour cardiac output* (gasto cardiaco por análisis del contorno de la onda de pulso)
RCEI	Razón coste-efectividad incremental
RIFLE	Riesgo, lesión, fallo, pérdida, fin (del inglés *Risk, Injury, Failure, Loss, End*)
RoB 2	*Risk of Bias 2*
rpm	Respiraciones por minuto
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción relativa del riesgo
RS	Revisión sistemática
RV+	Razón de verosimilitud positiva
RV-	Razón de verosimilitud negativa
S	Sensibilidad
SAPS II	*Simplified Acute Physiologic Score II*
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (del inglés *Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

SNS	Sistema Nacional de Salud
SOFA	*Sequential Organ Failure Assessmen*t
TAVI	Implante percutáneo de válvula aórtica (del inglés t*ranscatheter aortic valve implantation*)
TIMP-2	Inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (del inglés t*issue-inhibitor of metalloproteinases 2*)
TRS	Tratamiento renal sustitutivo
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VP	Verdadero positivo
VN	Verdadero negativo
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente de los pacientes hospitalizados, siendo diagnosticada en hasta el 25% de los ingresos. Se asocia a un aumento de la mortalidad, especialmente entre los pacientes que precisan ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El diagnóstico de IRA supone asimismo un aumento de costes hospitalarios, siendo este gasto más elevado cuanto mayor es la gravedad de la IRA.

El diagnóstico de IRA se basa en la determinación de biomarcadores funcionales tradicionales como son la urea y la creatinina séricas, y la medición de la diuresis. Estos biomarcadores tradicionales presentan varias limitaciones, entre ellas el hecho de que miden el deterioro de la función renal una vez que ya se ha producido el daño. NEPHROCHECK® es una prueba de inmunoensayo que detecta dos biomarcadores, el inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP-2, por sus siglas en inglés) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP-7, por sus siglas en inglés). Ambos son biomarcadores de detención del ciclo celular en una fase temprana, por lo que se considera que son capaces de detectar una situación de estrés renal, previa al desarrollo de daño renal, y podrían ser útiles en la prevención de la IRA o la disminución de su gravedad.

Objetivos

El objetivo general de este informe es analizar la efectividad de la determinación de los biomarcadores TIMP2*IGFBP-7 (NEPHROCHECK®) en orina para la detección precoz de IRA en pacientes agudos.

Los objetivos específicos son: analizar la efectividad diagnóstica de la determinación de estos biomarcadores para la detección precoz de IRA en pacientes agudos; analizar la utilidad clínica para la detección precoz de IRA en pacientes agudos; y analizar aspectos económicos y los potenciales impactos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales derivados del uso de los mismos.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica. Se incluyeron revisiones sistemáticas y artículos originales de ensayos clínicos. La evaluación de la calidad metodológica de los estudios de precisión diagnóstica se realizó mediante la herramienta QUADAS-2, la de los ensayos clínicos aleatorizados con la herramienta RoB-2, la de los estudios no aleatorizados mediante el instrumento MINORS, y la evaluación de los estudios de evaluación económica con la herramienta ISPOR-AMCP-NCM. Para la evaluación de la calidad de la evidencia encontrada se ha utilizado el sistema GRADE. Al considerar las medidas de resultado de los estudios identificados, se ha diferenciado en la extracción y análisis de los datos entre aquellos útiles para evaluar la efectividad diagnóstica, aquellos útiles para valorar la utilidad clínica y los estudios de evaluación económica.

La información obtenida se resumió en una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos, además de una síntesis cuantitativa mediante un metaanálisis cuando se disponía de datos suficientes.

Resultados

La RS permitió identificar 25 estudios de cohortes prospectivos que evaluaban la efectividad diagnóstica del biomarcador. Se realizó un metaanálisis (MA) que estimó una sensibilidad y especificidad combinadas de 64% y 71%, respectivamente. La *odds ratio* diagnóstica (DOR, por sus siglas en inglés) estimada fue de 4,39, lo que sugiere una baja capacidad diagnóstica. La heterogeneidad fue muy alta. Se realizaron análisis de subgrupos para investigar las causas de esta heterogeneidad. Si se consideran los estudios en los que el objetivo era diagnosticar IRA de estadio KDIGO 2-3, la sensibilidad es de un 71% y la especificidad de 65%, y si se consideran los que investigaron a pacientes ingresados en UCI, la sensibilidad y especificidad son de un 81% y 51%, mientras que si se agrupan aquellos que incluían a pacientes en el postoperatorio de cirugía cardiovascular (CCV), son de un 54% y 73%, respectivamente. La heterogeneidad resultó alta en todos los análisis, y la capacidad diagnóstica del test limitada.

En cuanto a la utilidad clínica, un estudio no comparativo realizado en pacientes quemados no demostró una ventaja del biomarcador con respecto a otras mediciones clínicas comunes para la predicción de eventos clínicos. Cuatro de los estudios de efectividad diagnóstica recopilaron datos sobre la relación entre presentar un biomarcador positivo y la ocurrencia de eventos clínicos. Se mostró una tendencia de relación directa entre valores elevados del biomarcador y una mayor gravedad de IRA, necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS), o la

mortalidad. Se identificaron otros tres estudios, ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la utilidad de iniciar un protocolo de tratamiento específico ante un resultado de biomarcador positivo, comparado con el tratamiento estándar. De estos tres estudios, uno de ellos, realizado en pacientes postoperatorios de CCV, mostró un resultado favorable al uso del biomarcador, con disminución de la incidencia de IRA el grupo de intervención. Los otros dos estudios, que estudiaban poblaciones de pacientes en postoperatorio de cirugía no cardiaca y pacientes ingresados en planta de hospitalización general, fueron detenidos por futilidad.

En cuanto a la evaluación económica, se identificaron tres evaluaciones completas realizadas en el contexto del sistema sanitario del Reino Unido, que modelizaban la utilidad del biomarcador en poblaciones de pacientes en UCI, hospitalizados en planta con riesgo de IRA, y hospitalizados en planta con riesgo IRA e ingreso en UCI. El estudio que evaluaba la población de pacientes de UCI resultó coste-efectivo, siendo la razón de coste-efectividad incremental de 19.324 £ (unos 21.829 €) por cada año de vida ajustado por calidad adicional. Un estudio de impacto presupuestario financiado por la empresa comercializadora del biomarcador, que modelizaba la atención a pacientes ingresados en planta en un hospital estadounidense, concluyó que el uso del biomarcador podría suponer un ahorro de 1.578$ (unos 1.409€) por paciente evaluado.

Conclusiones

El MA de efectividad diagnóstica mostró que NEPRHOCHECK® tiene sensibilidad y especificidad de 64% y 71%, respectivamente, cuando se emplea en el diagnóstico de IRA en poblaciones de pacientes adultos ingresados por patología aguda.

Un estudio aleatorizado mostró que el uso del biomarcador puede ser útil en pacientes postoperatorios de CCV, en los que el inicio de un protocolo de medidas nefroprotectoras ante un resultado positivo redujo la incidencia de IRA. Estudios en otras poblaciones fueron detenidos por futilidad.

SUMMARY

Introduction

Acute kidney injury is a common complication in hospitalised patients, diagnosed in up to 25% of inpatients. It is associated with increased mortality, especially in patients admitted to intensive care units. A diagnosis of acute kidney injury is also related to higher hospital costs, a cost that increases along with the severity of the disease.

The diagnosis of acute kidney injury is based on the determination of traditional functional biomarkers such as serum urea and creatinine, and urine output. These traditional biomarkers have several limitations, including the fact that they measure the decline in renal function once the renal damage has occurred.

NEPHROCHECK® is an immunoassay tests that measures two biomarkers, tissue-inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7). Both are biomarkers of early cell cycle arrest, so they are considered able to detect a situation of renal stress, prior to the development of renal damage, and thus are considered useful in preventing the occurrence of acute kidney injury or reducing its severity.

Objectives

The overall objective of this report is to analyse the effectiveness of the urine biomarker determination of TIMP-2*IGFBP-7 (NEPHROCHECK®) in the early detection of acute kidney injury in adult patients.

The specific objectives are to analyse the diagnostic effectiveness of determining these biomarkers for the early detection of acute kidney injury in acute patients; to analyse the clinical usefulness of the determination; and to analyse economic aspects and the potential ethical, legal, organisational, social, and environmental impact arising from the use of these biomarkers.

Methods

A systematic review of the scientific literature was conducted. Systematic reviews and original articles of clinical trials were included. The methodological quality of diagnostic accuracy studies was assessed using the QUADAS-2 tool,

clinical trials were assessed with the RoB-2 tool, non-randomised studies with the MINORS instrument, and economic evaluations with the ISPOR-AMCP-NCM tool. The GRADE system was used to assess the quality of the evidence found. During the data extraction and analysis processes, outcome measures useful for evaluating diagnostic effectiveness, clinical usefulness, and economic evaluation studies have been considered separately.

All retrieved information has been summarised narratively and results tabulated. In addition, a quantitative synthesis using meta-analysis techniques has been carried out when sufficient data were available.

Results

The systematic review identified 25 prospective cohort studies evaluating the diagnostic effectiveness of the biomarker. A meta-analysis of the data estimated a combined sensitivity and specificity of 64% and 71%, respectively. The diagnostic odds ratio was 4,39, suggesting a low diagnostic performance. Heterogeneity was very high, and subgroup analyses performed to investigate the causes of this heterogeneity. When studies aimed to diagnose stage 2-3 KDIGO acute kidney injury are considered, sensitivity was 71% and specificity 65%. Studies that included patients admitted to intensive care units show a sensitivity of 81% and specificity of 51%, while grouping those that include post-operative cardiovascular surgery patients showed a sensitivity and specificity of 54% and 73%, respectively. Heterogeneity was high in all the analyses performed, and the diagnostic performance of the test was limited.

Regarding clinical usefulness, a non-comparative study including burn patients did not show an advantage of the biomarker over other common clinical measurements in the prediction of clinical events. Four of the diagnostic effectiveness studies collected data on the relationship between biomarker positivity and the presentation of clinical events. There was a trend of a positive relationship between elevated biomarker levels and severity of the acute kidney injury, need for renal replacement therapy, or mortality. Three additional randomised clinical trials were identified, in which the usefulness of initiating a specific treatment protocol following a positive biomarker test result was evaluated, compared to standard of care. One of these three studies, conducted in post-operative cardiovascular surgery patients, showed a result favouring the use of the biomarker, with a decrease in the incidence of acute kidney injury in the intervention group. The other two studies, which examined post-operative non-cardiac surgery patients and patients admitted to a general hospital ward, were stopped due to futility.

Three complete economic evaluations, conducted for the context of the United Kingdon healthcare system, were identified. These evaluations modelled the usefulness of the biomarkers in intensive care patients, hospitalised patients at risk of acute kidney injury, and hospitalised patients at risk of acute kidney injury and candidates for admission to intensive care. The study that modelled the intensive care patient population was cost-effective, with an incremental cost-effectiveness ratio de £19,324 per additional quality-adjusted life year. A budget impact study, funded by the company that commercialises the biomarker and modelled the care of patients admitted to the general ward in a hospital in the United States, concluded that the use of the biomarker would result in net savings of $1,578 per patient evaluated.

Conclusions

The meta-analysis of diagnostic effectiveness showed that NEPHRO-CHECK® has a sensitivity and specificity of 64% and 71%, respectively, when used in the diagnosis of acute kidney injury in adult patient populations admitted for acute disease.

A randomised trial showed that the biomarker may be useful in post-operative cardiovascular surgery patients, in whom the initiation of a nephroprotective protocol following a positive biomarker result reduced the incidence of acute kidney injury. Studies in other patient populations were stopped due to futility.

1. Introducción

1.1.Descripción del problema de salud

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico de etiología diversa, caracterizado por un deterioro brusco de la función renal que ocasiona un descenso de la capacidad de filtrado glomerular. En consecuencia, se produce una disminución de la capacidad de los riñones para eliminar los productos nitrogenados de desecho, lo que se traduce en un aumento de la urea y la creatinina séricas (Crs). Esto causa una alteración del equilibrio hidroelectrolítico y de la homeostasis del organismo. Con frecuencia, se acompaña de una disminución de la diuresis (1,2).

1.2. Epidemiología de la IRA

La IRA es una complicación frecuente en los pacientes adultos hospitalizados, siendo diagnosticada en hasta el 25% de los ingresos. El riesgo de desarrollar IRA aumenta con la edad y la presencia de comorbilidades (3). En un estudio realizado en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en España, la incidencia de IRA fue del 5,7%. De estos, 55% presentaban IRA en el momento del ingreso en UCI. La incidencia de IRA fue más elevada en pacientes cuyo motivo de ingreso fue el trasplante no renal (13,3%), seguido de los pacientes de tipo médico (10,2%), traumatológicos (8,1%), postquirúrgicos (6,3%), postoperatorio de cirugía cardiovascular (CCV) (5,5%) y pacientes con patología coronaria (1,1%). Precisaron tratamiento renal sustitutivo (TRS) el 38% de los pacientes (4).

La mortalidad es elevada en los pacientes que desarrollan IRA durante el ingreso. En el citado estudio, la mortalidad global de los pacientes ingresados en UCI fue del 14,2 %, elevándose a 46,8 % entre los pacientes que fueron diagnosticados de IRA (4). En un estudio internacional se observó una tendencia similar, con una mortalidad del 7,2% en el total de los pacientes ingresados en UCI, frente al 26,9% si se consideraban únicamente los pacientes que desarrollaban IRA (5). El aumento de la mortalidad está directamente relacionado con el estadio de gravedad de la IRA. Así, la *odds ratio* (OR) de mortalidad para un estadio de gravedad 1 según la clasificación KDIGO fue de 2,19, para un estadio 2 fue de 3,88, y para un estadio 3 se elevó hasta 7,18 (5).

En Estados Unidos se ha estimado que el diagnóstico de IRA basado en el criterio de aumento de Crs ≥0,3 mg/dl supone un aumento de costes de 4.886 dólares por paciente, ajustados por edad, sexo, ponderación por GRD y CIE-9

MC y va aumentando conforme aumenta la gravedad de la enfermedad (6). En pacientes que desarrollan IRA durante el postoperatorio, los costes ajustados aumentan un 159% con respecto a los que no la desarrollan, lo que supone un coste adicional de 15.800 dólares por ingreso (7).

1.3.Diagnóstico de la IRA

Ante la diversidad de definiciones tradicionales, en las últimas dos décadas surgieron diferentes iniciativas que trataban de establecer un consenso en la definición y el estadiaje de la IRA (2). La medición de la función renal en el paciente con IRA puede hacerse de forma directa, mediante la cuantificación de la diuresis o la determinación de biomarcadores como la urea y la Crs, o de forma indirecta, con la determinación de la tasa de filtración glomerular (FG) (1). A lo largo de los años se han propuesto diferentes sistemas para clasificar la IRA en estadios de gravedad utilizando estos parámetros. En 2004, la segunda conferencia del grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) consensuó la clasificación RIFLE, que toma su nombre del acrónimo en inglés de los términos *Risk* (riesgo), *Injury* (lesión), *Failure* (fallo), *Loss* (pérdida [prolongada de la función renal]) y *End* (fin [irreversible de la función renal])(8). Esta clasificación se elaboró con el propósito de unificar los criterios diagnósticos, y ha sido validada posteriormente en múltiples trabajos (9).

Posteriormente se propusieron dos modificaciones importantes a esta clasificación: la del grupo AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) en 2007(10) y la del grupo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes),* incluida en su guía de práctica clínica de la IRA (11). En la clasificación AKIN se eliminan los criterios de disminución del filtrado glomerular, dado que estos están basados en ecuaciones de regresión calculadas para una supuesta situación de equilibrio, y no se consideran adecuados para el diagnóstico de una situación aguda. Por tanto, sólo se mantienen para el diagnóstico de la IRA la elevación de creatinina y la disminución de la diuresis. La clasificación KDIGO se basa igualmente en estos criterios para la clasificación de los estadios de la IRA. Esta última es posiblemente la más ampliamente utilizada a escala global.

Por último, el grupo ADQI publicó en 2020 una serie de recomendaciones sobre el uso de biomarcadores en el diagnóstico de la IRA (12). En este documento se recomienda el empleo combinado de la evaluación clínica y biomarcadores validados para identificar precozmente a los pacientes en los que puedan ser efectivas medidas preventivas de daño renal. Proponen una nueva clasificación que incluye la consideración de la detección de los nuevos biomarcadores de daño renal con varios objetivos, entre ellos el de mejorar la capacidad de predecir el desarrollo de IRA incluso antes de que se objetive la misma.

La clasificación de la IRA en distintos estadios de gravedad según las diferentes propuestas descritas se detalla en la Tabla 1. Para el diagnóstico de IRA, basta con cumplir alguno de los criterios de Crs, filtración glomerular estimada (FGe), o de diuresis.

Tabla 1. Sistemas de clasificación de la IRA

Clasificación RIFLE (2004) (8)		
Estadio	**Criterio de Crs o FGe**	**Criterio de diuresis**
Risk (riesgo)	↑ Crs x 1,5 o ↓ FGe >25%	Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante 6 horas
Injury (lesión)	↑ Crs x 2 o ↓ FGe >50%	Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante 12 horas
Failure (fallo)	↑ Crs x 3 o ↓ FGe >75% O Crs ≥ 4 mg/dl (incremento agudo ≥ 0,5 mg/dl)	Diuresis < 0,3 ml/kg/h durante 24 horas O anuria durante 12 horas
Loss (pérdida)	IRA persistente: pérdida completa de la función renal > 4 semanas	
End (fin)	Enfermedad renal terminal	
Clasificación AKIN (2007) (10)		
Estadio	**Criterio de Crs**	**Criterio de diuresis**
1	↑ Crs ≥0,3 mg/dl (≥ 26,4 µmol/l) o ↑ ≥ 150% a 200% (x1,5-2) respecto a basal	< 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas
2	↑ Crs ≥ 200% a 300% (> x2-3) respecto a basal	< 0,5 ml/kg/h durante más de 12 horas
3	↑ Crs ≥ 300% (> x3) respecto a basal, o Crs ≥ 4,0 mg/dl (≥ 354 µmol/l) con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/ml (44 µmol/l)	< 0,3 ml/kg/h durante 24 horas o anuria durante 12 horas
Clasificación KDIGO (2012) (11)		
	Criterio de Crs	**Criterio de diuresis**
1	x 1,5 – 1,9 respecto a basal o incremento ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l)	< 0,5 ml/kg/h durante 6-12 horas
2	x 2,0 – 2,9 respecto a basal	< 0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 horas
3	x 3 respecto a basal o ↑ Crs ≥ 4,0 mg/dl (≥ 353,6 µmol/l) o inicio de TRS o en pacientes <18 años, disminución en FGe a < 35 ml/min/1,73 m^2	< 0,3 ml/kg/h durante ≥ 24 horas o anuria durante ≥ 12 horas

Clasificación ADQI (2020) (12)		
Estadio	**Criterios funcionales**	**Criterios de daño**
1S	Sin cambios en Crs o ↑ < 0,3 mg/dl y sin criterios de alteración de la diuresis	Biomarcador positivo
1A	↑ Crs ≥ 0,3 mg/dl durante ≤ 48 h o ≥ 150% durante ≤ 7 días y/o diuresis < 0,5 ml/kg/h durante > 6 horas	Biomarcador negativo
1B		Biomarcador positivo
2A	↑ Crs > 200% y/o diuresis < 0,5 ml/kg/h durante > 12 horas	Biomarcador negativo
2B		Biomarcador positivo
3A	↑ Crs > 300% (≥ 4,0 mg/dl con un incremento agudo ≥ 0,5 mg/dl) y/o diuresis < 0,3 ml/kg/h durante > 24 horas o anuria >12 horas y/o TRS aguda.	Biomarcador negativo
3B		Biomarcador positivo

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*, Crs: creatinina sérica, FGe: filtración glomerular estimada, IRA: insuficiencia renal aguda, KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, RIFLE: riesgo, lesión, fallo, pérdida, fin (del inglés *Risk, Injury, Failure, Loss, End*), TRS: tratamiento renal sustitutivo.

Es importante recordar que cada uno de los parámetros empleados para el diagnóstico de la IRA tiene sus limitaciones. La disminución de la diuresis, por ejemplo, es un marcador poco específico, salvo cuando está gravemente disminuido o ausente; pero a su vez, puede ocurrir un fallo renal grave con diuresis conservada (fallo renal no oligúrico)(8). La concentración de urea en sangre no sólo depende de la capacidad de filtración glomerular, sino que también se puede ver afectada por el aporte proteico de la dieta, el catabolismo muscular, insuficiencia hepática, hemorragia digestiva, estado de hidratación, y estados que producen un volumen circulante eficaz bajo, como alteraciones del gasto cardiaco(1). La Crs es un derivado del metabolismo de la creatina muscular que tiene la característica de que se filtra a través del glomérulo y se excreta prácticamente en su totalidad sin ser reabsorbida, metabolizada o secretada. Por lo tanto, si desciende la capacidad de filtración glomerular, la concentración de Crs aumenta. La efectividad de la Crs como reflejo de la función renal está limitada por el hecho de que el pequeño porcentaje de creatinina excretada en el glomérulo (10% en individuos sanos y algo mayor si existe IRA) puede conducir a una sobreestimación de la tasa de filtrado. Además, es posible que no se detecte un incremento significativo de la Crs hasta que el FG haya descendido en un 50% (13). Otras limitaciones de la creatinina como biomarcador son que su concentración depende de la masa muscular, y por lo tanto varía en función del sexo, la raza, la edad, y situaciones clínicas que se asocien con una alteración de la masa muscular (1).

La medición exacta de la tasa de FG es compleja, ya que requeriría el aporte de una sustancia exógena que se eliminase en su totalidad y sin modificar por el glomérulo, por lo que normalmente se ha empleado como aproximación el cálculo del aclaramiento de creatinina, lo que mantiene las limitaciones derivadas del uso de la creatinina, añadiendo la dificultad de recoger el volumen urinario (1). Como alternativa a la medición directa, se ha recurrido al cálculo de la FGe mediante diversas fórmulas que utilizan parámetros fácilmente obtenibles, como son el peso, la altura, la edad, el sexo y la Crs (1). Una limitación adicional del empleo de estas fórmulas, basadas en cálculos de regresión, para estimar la FGe en el diagnóstico de la IRA, es que se calculan para una supuesta situación de equilibrio homeostático, supuesto que no se cumple en el contexto de una situación aguda (1,12).

Las limitaciones de los biomarcadores tradicionales empleados en la definición de la IRA conllevan una baja sensibilidad y especificad en el diagnóstico. Los cambios en estos biomarcadores funcionales suelen ser medibles, además, con retraso con respecto al momento en el que se produjo el daño renal(12).

Debido a las limitaciones descritas de los biomarcadores funcionales tradicionales, en las últimas décadas se han impulsado diferentes iniciativas para promover el desarrollo y validación de nuevos biomarcadores que, empleados junto con los ya conocidos, mejorasen la capacidad de predicción de la ocurrencia de IRA, su diagnóstico etiológico, o la predicción de respuesta al tratamiento. Existen multitud de biomarcadores en desarrollo, y algunos han llegado a la fase de comercialización (13).

1.4. Tratamiento de la IRA

El primer paso en el tratamiento de la IRA es actuar sobre la causa, si se conoce. En el caso de que IRA prerrenal, producida por deshidratación o hemorragia, se deben administrar cristaloides o concentrados de hematíes para reponer el volumen circulante (2). En caso de que la IRA se presente en un cuadro de sepsis, los esfuerzos deben dirigirse a asegurar el mantenimiento de la presión arterial y el volumen circulante, así como actuar sobre la etiología de la sepsis mediante antibioterapia adecuada. En la IRA parenquimatosa, como es el caso de las enfermedades autoinmunitarias, está indicado el empleo de fármacos inmunosupresores. En caso de IRA obstructiva, se debe actuar sobre la causa de la obstrucción mediante sondaje o los procedimientos quirúrgicos adecuados (2).

En cualquier caso, hay una serie de medidas comunes que se deben aplicar a todos los pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA, con el objetivo de prevenir su aparición. Las guías de práctica clínica KDIGO recomiendan evitar el uso

de fármacos nefrotóxicos (incluyendo el uso de medios de contraste alternativo para radiodiagnóstico), asegurar un volumen circulante y presión de perfusión adecuados y evitar la hiperglucemia. Se aconseja medir regularmente la creatinina sérica y la diuresis, así como considerar la monitorización hemodinámica funcional (11).

En pacientes con IRA grado 1, las guías KDIGO recomiendan realizar técnicas de diagnóstico no invasivas y considerar si es necesario el empleo de técnicas de monitorización invasivas. En pacientes con estadio 2 o más, recomienda considerar la necesidad de iniciar TRS o el ingreso en UCI (11).

En pacientes preoperatorios o con shock séptico, las guías KDIGO proponen hacer un seguimiento protocolizado de estas recomendaciones, estableciendo objetivos concretos para los parámetros hemodinámicos y de oxigenación, con el objetivo de prevenir el desarrollo de IRA o la progresión de esta (11). Esta propuesta se inspirada en protocolos por objetivos, como el de las guías de tratamiento de la sepsis y el shock séptico. Por otro lado, una RS sugiere que la incidencia de IRA disminuye en pacientes postoperatorios en los que se ha seguido un protocolo de optimización hemodinámica (15).

1.5. Descripción de la tecnología

NEPHROCHECK® es una prueba de inmunoensayo que detecta dos biomarcadores, el inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP-2, por sus siglas en inglés) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP-7, por sus siglas en inglés)(16).

Ambos son biomarcadores de detención del ciclo celular en una fase temprana, por lo que se ha propuesto que su aumento estaría relacionado con una situación de estrés renal, incluso previa al desarrollo de daño renal, y podrían ser útiles en la predicción y el diagnóstico de la IRA (12,17).

En 2014, la FDA autorizó el empleo del sistema NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), en conjunto con el medidor Astute140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)(18,19).

En 2018, la compañía Astute Medical fue adquirida por bioMérieux(20), tras lo que se inició el empleo de la prueba NEPHROCHECK® en sistemas de diagnóstico distintos del detector de sobremesa Astute140 Meter®.

En 2018, NEPHROCHECK® obtuvo el marcado CE para su empleo en sistemas de inmunodiagnóstico VITROS® (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA)(21). En 2021, bioMérieux anunció la obtención del marcado CE para el uso de NEPHROCHECK® en el sistema de inmunodiagnóstico VIDAS® (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia)(22). Por último, en 2022 la FDA concedió la autorización al empleo de la prueba NEPHROCHECK® VIDAS® en Estados Unidos(23).

NEPHROCHECK® VIDAS® es una prueba automatizada para uso en el aparato VIDAS® 3, que permite la detección cuantitativa inmunoenzimática de TIMP-2 e IGFBP-7 en orina humana, empleando una técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (24). Esta prueba está indicada para su uso en conjunto con la evaluación clínica como una ayuda para la evaluación del riesgo de IRA moderada o grave (estadio KDIGO 2-3) en pacientes mayores de 21 años, que actualmente tienen o han tenido en las últimas 24 horas compromiso cardiovascular o respiratorio y están en la UCI, durante las primeras 12 horas de evaluación clínica (24).

Cada kit para la realización del inmunoanálisis se compone de un dispositivo de resonancia de plasmón de superficie, una tira reactiva, un calibrador y un control, todo para uso en un sistema VIDAS® 3, donde la prueba se realiza de forma automatizada. El inmunoensayo se realiza en dos pasos, con la detección sucesiva de los valores de los biomarcadores TIMP-2 e IGFBP-7. El resultado se obtiene en aproximadamente 46 minutos (24). El resultado de la prueba, denominado puntuación AKIRISK®, es calculado automáticamente por el instrumento, mediante la siguiente fórmula:

Puntuación AKIRISK® = (TIMP-2*IGFBP-7) / 1000

El valor de la puntuación AKIRISK® se muestra en pantalla una vez terminado el proceso. Los resultados de los biomarcadores individuales no se muestran. El resultado de la puntuación AKIRISK® no tiene unidades (25).

La interpretación de la puntuación AKIRISK® es la siguiente(24):

- AKIRISK® $\leq$ 0,3: prueba negativa. El paciente tiene un riesgo bajo de desarrollar IRA moderada o grave (estadio KDIGO 2-3) en las 12 horas siguientes a la evaluación.
- AKIRISK® > 0,3: prueba positiva. El paciente podría desarrollar IRA moderada o grave en las 12 horas siguientes a la evaluación.

1.6. Justificación de la evaluación

A solicitud de la Comisión de Prestaciones Aseguramiento y Financiación (CPAF), en el marco del proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que da lugar al Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, se ha considerado prioritaria la evaluación de la efectividad de la determinación de biomarcadores (TIMP-2*IGFBP-7) para la detección precoz de la insuficiencia renal aguda en pacientes agudos". Los principales motivos de esta solicitud serían contribuir a la toma de decisiones basadas en la evidencia sobre esta técnica, a través de la revisión de la evidencia científica sobre su efectividad y seguridad.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Analizar la efectividad de la determinación de los biomarcadores TIMP-2*IGFBP-7 (NEPHROCHECK®) en orina para la detección precoz de IRA en pacientes agudos.

2.2. Objetivos específicos

Analizar la efectividad diagnóstica de la determinación de los biomarcadores TIMP-2*IGFBP-7 (NEPHROCHECK®) en orina para la detección precoz de IRA en pacientes agudos.

Analizar la utilidad clínica de la determinación de los biomarcadores TIMP-2*GFBP-7 (NEPHROCHECK®) en orina para la detección precoz de IRA en pacientes agudos.

Analizar aspectos económicos y los potenciales impactos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales de la determinación de los biomarcadores TIMP-2*GFBP-7 (NEPHROCHECK®) en orina para la detección precoz de IRA en pacientes agudos.

2.3. Alcance

Este estudio pretende informar a los decisores sanitarios sobre la efectividad de la determinación de biomarcadores (TIMP-2*IGFBP-7) para la detección precoz de IRA en pacientes agudos, *versus* otras alternativas diagnósticas.

La población diana de este informe está formada por pacientes adultos con patología aguda que presentan riesgo de desarrollar IRA. La audiencia del informe está conformada por las autoridades nacionales y regionales con capacidad para la toma de decisiones, industria interesada, profesionales sanitarios del campo de los cuidados del paciente con patología aguda y críticos, sociedades científicas, y organizaciones de pacientes y/o cuidadores.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica en distintas bases de datos utilizando la pregunta de investigación basada en el concepto PICO (Pacientes, Intervención, Comparadores, *Outcomes*-Resultados).

3.1. Criterios de inclusión de estudios

El proceso de selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o con asistencia de un revisor. Para la selección de estudios, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión (Tabla 2):

Tabla 2. Criterios de inclusión de los estudios evaluados

Pacientes	Pacientes adultos ingresados por patología aguda.
Intervención	Determinación de los biomarcadores TIMP-2 *IGFBP-7 en orina mediante la prueba NEPHROCHECK®. La prueba se considera positiva si la puntuación AKIRISK® es >0,3.
Comparadores	Práctica habitual: diagnóstico de IRA según biomarcadores funcionales (Crs, urea, diuresis) y parámetros antropométricos, de acuerdo con las clasificaciones de consenso internacional.
Medidas de resultados	
Eficacia/efectividad	Efectividad diagnóstica: - Diagnóstico de IRA se acuerdo con las clasificaciones de consenso internacional. - Valores verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP), falso negativo (FN), sensibilidad (S) y especificidad (E). Utilidad clínica: - Incidencia de IRA. - Estadio de la IRA. - Necesidad de TRS. - Tiempo de estancia en UCI. - Tiempo de estancia hospitalaria. - Mortalidad.
Seguridad	Aparición de eventos adversos.
Otros	- Valoración de los costes de la intervención. - Valoración de aspectos organizativos, sociales, éticos y legales.
Tipo de estudio	RS y/o metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados, estudios comparativos no aleatorizados.
Idioma	Español e inglés
Periodo temporal	Estudios publicados hasta el 24 de julio de 2024.

3.2. Criterios de exclusión de estudios

Los trabajos que cumplen alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de la revisión:

- Pacientes trasplantados renales.
- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en el PICO o que no ofrecen datos evaluables relacionados con las medidas de resultado seleccionadas.
- Estudios retrospectivos.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores.
- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.

3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La identificación de estudios se ha realizado mediante una búsqueda de la literatura científica realizada sin restricción por fecha de inicio y hasta el 24 de julio de 2024, en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed) (a través de OVID)
- Embase
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)

Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials@gov) y de literatura gris en las páginas web de:

- INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) (http://www.inahta.org/about-nahta/)
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) (https://www.cadth.ca/)
- AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) (http://www.ahrq.gov/research/index.html)
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (https://www.nice.org.uk)
- FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) (https://www.fda.gov/)

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH (*Medical Subject Headings*) y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento (Anexo 1).

Las referencias bibliográficas se gestionaron con el programa Zotero, versión 6.0.36.

3.4. Proceso de selección de estudios

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

3.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor.

Se utilizó la herramienta QUADAS-2 para la evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica (26). Dicha herramienta consta de un apartado para evaluar el riesgo de sesgo y otro apartado para evaluar la aplicabilidad de los resultados. El apartado de riesgo de sesgo consta de 4 dominios: selección de pacientes, prueba índice, prueba de referencia y flujo y tiempos. El apartado la aplicabilidad de los resultados consta de 3 dominios: selección de dominios, prueba índice y prueba de referencia. Cada dominio consta de una serie de preguntas orientadoras pueden ser contestadas con "sí", "no" o "incierto", finalmente cada dominio se categoriza como bajo riesgo, alto riesgo o riesgo poco claro.

La evaluación de la calidad de los ECA se realizó con la herramienta RoB-2 de la Colaboración Cochrane (27) para la evaluación del riesgo de sesgo. Esta herramienta incluye una serie de dominios que evalúan cada uno de los posibles sesgos del estudio como: el proceso de aleatorización, la generación de la secuencia de asignación a los grupos de estudio y su ocultación, el cegamiento de la intervención, la presentación completa de datos de resultado, la notificación selectiva de los resultados, y otros aspectos. Cada dominio está formado por uno o más ítems, a los cuales se les asigna una valoración de bajo riesgo, alto riesgo, o riesgo poco claro.

Para evaluar la calidad metodológica de estudios no aleatorizados se empleó el instrumento MINORS (*Methodological Index for Non-Randomized Studies*). Éste índice consta de 12 ítems, cada uno de ellos se puntúa con 0 (no informado), 1 (informado pero inadecuado) o 2 (informado y adecuado). Los ocho primeros ítems se deben valorar en todos los estudios no aleatorizados y los

siguientes 4 incluyen aspectos a valorar si los estudios son comparativos. Por lo tanto, la puntuación global ideal para los estudios no comparativos es 16 y para los comparativos es 24 (28).

Para la evaluación de los estudios de evaluación económica se utilizó la herramienta ISPOR-AMCP-NCM, que es un cuestionario para evaluar la relevancia y credibilidad de los modelos económicos para la toma de decisiones sanitarias (29). Este cuestionario consta de dos dominios para evaluar la relevancia del estudio y otro para evaluar la credibilidad del modelo. El dominio de relevancia consta de cuatro preguntas que permiten evaluar si los resultados del modelo son aplicables al ámbito de interés del responsable de la toma de decisiones. El dominio de credibilidad consta de 11 preguntas que evalúan la validación, el diseño, los datos, el análisis, el informe y la interpretación del modelo, así como los conflictos de interés de los autores. Cada pregunta se contesta con "sí", "no", o "no se puede responder". Dentro de esta última categoría se puede elegir entre "no aplicable", "no informado", "no hay suficiente información" o "no se tiene experiencia suficiente". Tras contestar las preguntas, cada dominio es puntuado como fuerte, débil o neutral, y finalmente la credibilidad del estudio es catalogada como suficiente o insuficiente por el responsable de la toma de decisiones.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia encontrada se ha utilizado el sistema GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) que permite clasificar el nivel de la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja, en función del riesgo de sesgo, evidencia indirecta, la inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación de los estudios incluidos para la evaluación de cada resultado (30).

3.6. Extracción de datos

Los datos de los estudios incluidos se han extraído utilizando un formulario elaborado específicamente en formato Microsoft Excel para este informe, con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. Para la evaluación de la efectividad diagnóstica se recogieron las siguientes variables, relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe:

- Características generales del estudio, datos bibliométricos: autor principal, año de publicación, país donde se realizó el estudio, periodo de estudio, diseño del estudio, seguimiento y criterios de inclusión y exclusión.
- Características de la población: edad, sexo, tipo de ingreso.
- Características de la intervención.
- Variables de resultado (efectividad diagnóstica): diagnóstico de IRA según las escalas de consenso internacional, valores VP, VN, FP, FN, S y E.

- Variables de resultado (utilidad clínica): incidencia de IRA, estadio de la IRA, necesidad de TRS, tiempo de estancia en UCI, tiempo de estancia hospitalaria, mortalidad.
- Conflictos de intereses y fuentes de financiación de los estudios.

Para la evaluación de la utilidad clínica, se recopilaron los datos de las características generales del estudio y datos bibliométricos, las características de la población, la variable principal del estudio y las variables secundarias.

En los estudios de evaluación económica, se recopilaron datos de las características generales de cada estudio, datos bibliométricos, tipo de evaluación económica, población de estudio, perspectiva y horizonte temporal, estructura del modelo, asunciones y limitaciones principales, y resultados del análisis principal, de subgrupos y análisis de sensibilidad.

La extracción de datos de los estudios seleccionados se ha realizado por pares, de forma independiente.

3.7. Síntesis de los datos

La información recopilada se ha resumido a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Puesto que no todos los estudios aportan la información de todas las variables a recoger de forma directa, se han calculado los parámetros faltantes a partir de los datos disponibles, cuando esto es posible. Por ejemplo, si el informe aportaba datos sobre la sensibilidad y el número de eventos diagnosticados, se ha procedido a calcular el número de VP. De manera similar, se ha calculado el número de VN a partir de los datos de especificidad y de casos sin enfermedad. A partir de estos datos, se pueden calcular el resto de los valores. Varios estudios aportaban resultados de efectividad diagnóstica aplicando diferentes puntos de corte de AKIRISK®. Para este informe, se ha incluido únicamente la información relativa al punto de corte autorizado según la documentación de comercialización del producto, esto es, el que considera una puntuación AKIRISK® > 0,3 como prueba positiva. En caso de dar los resultados empleando más de un decimal, se ha redondeado el resultado a la cifra más próxima de un decimal al recopilar los datos.

Para la evaluación de la efectividad diagnóstica, se ha realizado una síntesis cuantitativa de los resultados mediante un MA de la variable principal del estudio. Se ha valorado la heterogeneidad entre estudios, de forma visual y con técnicas estadísticas, y se han explorado las posibles fuentes de heterogeneidad. Se han realizado análisis de subgrupos considerados relevantes, agrupando los estudios según el tipo de población, para estudiar las causas de la heterogeneidad.

Para la evaluación de la utilidad clínica, así como en la evaluación de los estudios económicos, se ha realizado un análisis descriptivo y narrativo de las principales medidas de resultado.

Los análisis estadísticos para el metaanálisis se han realizado con la aplicación Meta-DiSc 2.0 (31). El gráfico *funnel plot* y el test de Egger se han realizado con el programa R (32).

4. Resultados

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 721 estudios. Tras la eliminación de los duplicados, se seleccionaron 311 estudios por título y resumen. De estos, se seleccionaron 89 artículos para revisar a texto completo. La revisión de las referencias bibliográficas permitió identificar un artículo adicional. Durante la revisión se identificaron 13 RS que investigaban la efectividad diagnóstica del biomarcador, pero se descartó la posibilidad de actualizar una de ellas para este informe debido a diferencias entre el PICO considerado en las RS y el preespecificado para el presente informe. Finalmente, se incluyeron en la RS de la efectividad diagnóstica del biomarcador 25 estudios. Para el estudio de la utilidad clínica, se identificó un estudio que evaluaba la utilidad clínica del biomarcador para predecir eventos clínicos, y 3 en los que se evaluaba su utilidad para prevenir la aparición de IRA en pacientes con biomarcador positivo. Finalmente, se identificaron 4 estudios económicos. La lista de estudios excluidos tras la revisión a texto completo y los motivos de exclusión se recogen en el Anexo 2.

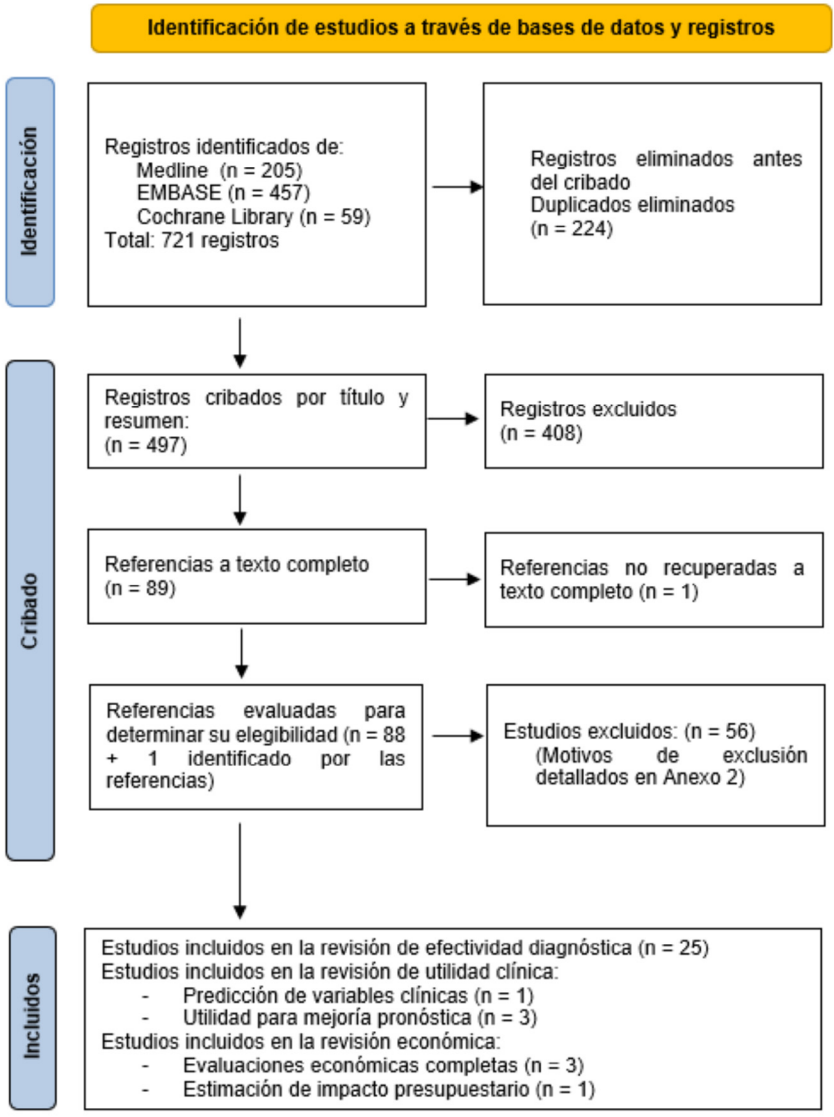


Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)

4.1. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Al considerar las medidas de resultado de los estudios identificados, se ha diferenciado entre aquellos útiles para evaluar la efectividad diagnóstica de NEPHROCHECK® y aquellos útiles para valorar la utilidad clínica del empleo del mismo, esto es, su capacidad para predecir la aparición de eventos clínicos relacionados con la IRA (necesidad de TRS, mortalidad) o la capacidad de mejorar el pronóstico de aquellos pacientes con resultado positivo en los que se inician medidas preventivas como respuesta a este resultado.

4.1.1. Estudios de efectividad diagnóstica

La RS permitió identificar 25 estudios que tenían como objetivo evaluar el rendimiento diagnóstico del biomarcador en el diagnóstico de la IRA(33–59), siendo todos ellos estudios de cohortes prospectivos con el diagnóstico de IRA según criterios internacionales de consenso como variable principal. Las principales características de los estudios se describen en la Tabla 3. La tabla de extracción de datos de los estudios puede consultarse en el Anexo 3. Los datos de las publicaciones de Di Leo *et. al* (46) publicado en 2018, , Xie *et. al* (47), publicado en 2019 y Yang *et. al* (48), publicado en 2020, contienen datos de un mismo estudio. En este informe, para hacer referencia a los datos de este estudio, será denominado Di Leo 2018 (46–48).

Tabla 3. Principales características de los estudios de efectividad diagnóstica

Autor, año, países (nº de centros)	Población	Tamaño muestral: n	Edad: media ± DE o mediana (rango)	Mujeres: n (%)	Variable principal
Kashani 2013 Norteamérica y Europa (35)	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	728	64 (53-73)	279 (38,3 %)	IRA KDIGO 2-3 en 12 horas desde la recogida de la muestra
Bihorac 2014 EE. UU (23)	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	408	63 ± 17	189 (46,3 %)	IRA KDIGO 2-3 en 12 horas desde inclusión en estudio
Hoste 2014 EE. UU (6)	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	153	65 (54-77)	66 (43,1 %)	IRA KDIGO 2-3 en 12 horas desde la recogida de la muestra
Meersch 2014 Alemania (1)	Postoperatorio de CCV	50	71 ± 12	17 (34,0 %)	IRA postoperatoria (KDIGO 1-3)

Autor, año, países (nº de centros)	Población	Tamaño muestral: n	Edad: media ± DE o mediana (rango)	Mujeres: n (%)	Variable principal
Pilarczyk 2015 Alemania (1)	Postoperatorio de CCV	60	IRA 0-1: 68,8 ± 9,1 IRA 2-3: 76,2 ± 3,9	12 (20,0 %)	IRA KDIGO 2-3 en las primeras 48 horas postoperatorias
Wetz 2015 Alemania (1)	Postoperatorio de CCV	42	72 (65 - 76)	13 (31,0 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO)
Dusse 2016 Alemania (1)	Postoperatorio de CCV	40	81,2 ± 5,6	24 (60,0 %)	IRA KDIGO 2-3 en las primeras 48 horas postoperatorias
Kimmel 2016 Alemania (1)	Planta de hospitalización, cuidados intermedios, UCI	298	63 ± 14	82 (27,5 %)	IRA (KDIGO 2-3) en las primeras 12 h
Cuartero 2017 España (2)	UCI población mixta	98	55 ± 17,3	33 (33,7 %)	Predicción de IRA (AKIN 1-3)
Finge 2017 Francia (1)	Postoperatorio de CCV	93	IRA: 75 (67-81) No IRA: 66 (62-75)	24 (25,8 %)	IRA (KDIGO 1-3) en las primeras 48 horas postoperatorias
Oezkur 2017 Alemania (1)	Postoperatorio de CCV	148	AKIRisk® ≤ 0,3 66 (60-75) AKIRisk® > 0,3 71 (63-77)	28 (18,9 %)	IRA (KDIGO 1-3) en las primeras 48 h postoperatorias
Wang 2017 China (1)	Postoperatorio de CCV	57	IRA: 64 (58-69) No IRA: 53 (46-63)	16 (28,1 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en los 7 días posoperatorios
Adler 2018 Alemania (1)	Parada cardiaca extrahospitalaria	48	63 ± 11	4 (8,3 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO)
Di Leo 2018 Italia (1)	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	719	68 (52 - 78)	280 (38,9 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en los primeros 7 días de ingreso
Hodgson 2019 Reino Unido (1)	Planta de hospitalización	69	IRA: 85 (80-88) No IRA: 81 (72-85)	23 (33,3 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) adquirida en el hospital en los 7 primeros días de ingreso
Grieshaber 2020 Alemania (1)	Postoperatorio de CCV	133	No descritos	No descritos	IRA KDIGO 2-3 hasta el día 6 postoperatorio

Autor, año, países (nº de centros)	Población	Tamaño muestral: n	Edad: media ± DE o mediana (rango)	Mujeres: n (%)	Variable principal
Hatton 2020 EE. UU (1)	Traumatología	88	40 (28-54)	22 (25,0 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las primeras 48 h
Lakhal 2021 Francia (1)	Postoperatorio de CCV	65	IRA: 78 (75 - 86) No IRA: 79 (75-86)	33 (50,8 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las 6 h postoperatorias
Waskowski 2021 Suiza (1)	Postoperatorio de CCV	93	69,4 ± 9,9	16 (17,2 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en el primer día postoperatorio
Alam 2022 EE. UU (1)	Postoperatorio de CCV	73	62 (54 - 68)	15 (20,5 %)	IRA KDIGO 2-3 48 h postoperatorias
Irqsusi 2022 Alemania (1)	Postoperatorio de CCV	50	68,5 (58-74)	0 (0 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las primeras 72 horas de ingreso en UCI
Naorungroj 2022 Australia (1)	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	98	66 (57 - 75)	68 (69,4 %)	IRA KDIGO 2-3 en las primeras 12 h
Yang 2022 Australia, Corea del Sur, India, Singapur, Tailandia (1 cada)	UCI población mixta, planta de hospitalización	529	65,0 (53,0 - 78,0)	213 (40,3 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las primeras 48h tras ingreso en Urgencias
Yu 2022 EE. UU (1)	Postoperatorio de CCV	108	67 (59 - 73)	27 (25,0 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en 48h postoperatorias
Xie 2024 Italia (1)	Postoperatorio de CCV	557	66,4 ± 11,8	164 (29,4 %)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en los primeros 7 días postoperatorios

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*, CCV: cirugía cardiovascular, EE.UU.: Estados Unidos, IRA: insuficiencia renal aguda, KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes* UCI: unidad de cuidados intensivos.

La calidad de los estudios ha sido evaluada mediante la herramienta QUADAS-2 (26). En el Anexo 4 se presentan los resultados de la valoración de cada ítem y dominio para cada estudio incluido. En la Figura 2 se muestran los gráficos de porcentaje de riesgo de sesgo y de la preocupación respecto a la aplicabilidad de los resultados de estos estudios.

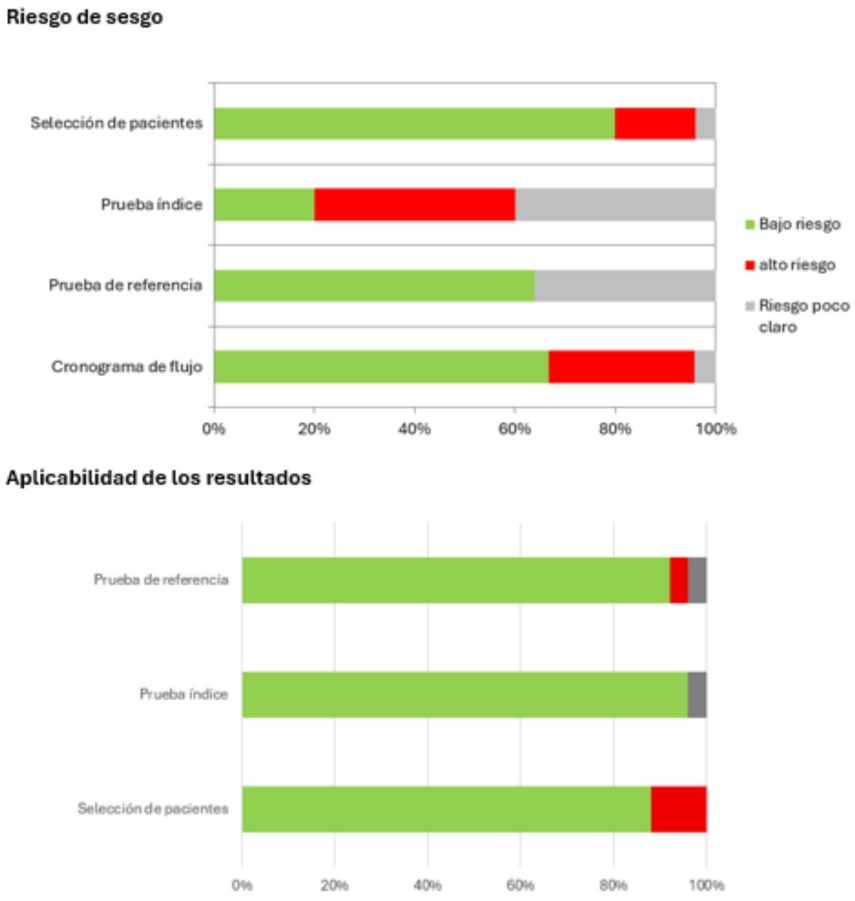


Figura 2. Resumen de la evaluación de estudios de efectividad diagnóstica según la herramienta QUADAS-2

En primer lugar, en lo que se refiere al riesgo de sesgo, los estudios analizados han presentado una probabilidad variable en los cuatro dominios.

Respecto al primer dominio de selección de pacientes, se puede afirmar que el riesgo de sesgo fue aceptablemente bajo en la mayoría de los estudios (en torno al 80%). En términos generales, se han incluido pacientes consecutivos, en muchos casos, en un contexto de cirugía cardíaca y UCI, si bien en algunos estudios se han detectado algunos criterios no estrictamente clínicos, que podrían comprometer la generalización de los resultados, como pueden ser, entre otros, la exclusión de mujeres (55), el idioma hablado por el paciente (53), o la selección de pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA de acuerdo con una escala de riesgo no validada (57).

En el dominio de la prueba índice, el porcentaje de estudios con un alto riesgo de sesgo o riesgo incierto o difícil de valorar se encuentra en torno al 80%. Aunque en muchos estudios se especifica claramente que el personal que realizó la prueba índice estaba cegado con respecto al resultado de la prueba de referencia, en muchos otros este cegamiento no está especificado ni detallado adecuadamente, lo cual añade cierta incertidumbre a la valoración global del sesgo (33–35,52,53). Además, es bastante frecuente encontrar que el punto de corte de la prueba fue definido de forma retrospectiva mediante el análisis de una curva ROC, en lugar de usar valores preespecificados previamente (35–39,41,44,51,53). Por lo tanto, en muchos estudios, los resultados obtenidos con el punto de corte autorizado es solo uno de los múltiples descritos en el estudio. Esto puede sobredimensionar la capacidad diagnóstica de la prueba y aleja el uso del biomarcador de la práctica clínica habitual.

En lo que se refiere a la prueba de referencia, de los cuatro dominios fue el que mostró un menor riesgo en términos de sesgo (60% de los estudios presentaban riesgo bajo de sesgo). La gran mayoría de los estudios utilizan los criterios KDIGO, internacionalmente reconocidos, para la clasificación clínica de los pacientes. Eso sí, en un número apreciable de estudios no se especifica si la realización o interpretación de la prueba de referencia se realizó sin conocer el resultado de la prueba índice.

Finalmente, en relación con el cronograma de flujo, existen ciertas preocupaciones metodológicas, ya que existe un porcentaje apreciable de estudios (32%) que presenta un alto riesgo de sesgo. Aunque en muchos casos el intervalo de tiempo transcurrido entre la realización de la prueba índice y la prueba de referencia estaba especificado y fue adecuado, y se incluyó a todos los pacientes que iniciaron el estudio y las exclusiones estuvieron debidamente justificadas, en muchos otros (35,43,50–53,57,59) hubo pérdidas sustanciales de pacientes sin que la causa quede adecuadamente explicitada. Esto puede haber introducido sesgos de selección (sobre todo si los pacientes excluidos tienen características diferentes de los pacientes incluidos) y comprometer de nuevo la representatividad de los resultados.

Por último, en lo referido al análisis de la aplicabilidad de los resultados, el análisis no suscitó una alta preocupación en ninguno de los tres dominios (baja preocupación, de 86% para la selección de pacientes, y 96% para la prueba índice y 92% para la prueba de referencia).

Puesto que se detectaron suficientes estudios para realizar un MA, se evaluó la presencia de sesgo de publicación en los estudios de efectividad diagnóstica. Para ello, se empleó el gráfico en embudo o *funnel plot* (Figura 3). El gráfico muestra cierta asimetría, ya que los estudios tienden a agruparse en la parte inferior izquierda. Esto sugiere que se han publicado menos estudios con resultados negativos y que es probable que haya sesgo de publicación, y que la exactitud diagnóstica podría ser menor de la observada en el MA. Para complementar la valoración del sesgo de publicación mediante el método del gráfico en embudo, se realizó también el test de Egger, que valora cuantitativamente la asimetría del gráfico en embudo. El análisis mostró un valor t = 2,61 con 23 grados de libertad y un valor p de 0,0158, lo que indica asimetría en el gráfico de embudo, debida probablemente a sesgo de publicación, al igual que sugiere la inspección visual.

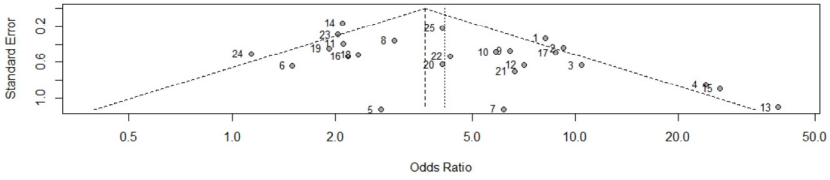


Figura 3. Gráfico en embudo para la valoración del sesgo de publicación de los estudios de efectividad diagnóstica

4.1.2. Estudios de utilidad clínica

Para evaluar la utilidad clínica en cuanto a la capacidad de NEPHROCHECK® de predecir eventos clínicos, la RS detectó un estudio que evaluaba la utilidad del biomarcador para predecir el riesgo de muerte o diálisis en pacientes quemados (60).

El estudio realizado por Suresh *et al.* (58) es un estudio prospectivo no comparativo que incluyó a pacientes ingresados en la UCI para pacientes quemados de un hospital de Estados Unidos, ingresados entre marzo de 2016 y abril de 2018. Se incluyeron pacientes de entre 18 y 65 años, portadores de catéter urinario y en los que se hubiera tomado una muestra de orina en las primeras 72 horas desde las lesiones. Se excluyó a pacientes con enfermedad renal terminal (en

hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplantados renales), en anuria, prisioneros, o embarazadas. El propósito del estudio era evaluar la capacidad de NEPHROCHECK® para predecir la necesidad de TRS o la muerte en pacientes quemados, por lo que la variable principal del estudio es una variable compuesta por estos dos eventos, evaluada en los primeros 30 días tras la toma de la muestra de orina.

Para la determinación de la puntuación AKIRISK® se empleó el dispositivo Astute 140® Meter. Se describe cómo las muestras fueron congeladas a -80ºC y posteriormente descongeladas para su procesamiento, de lo que se deduce que este análisis no se hizo al mismo tiempo que la determinación de las pruebas de referencia, aunque no se describen los tiempos. No se describe cuál era la incidencia esperada en la variable principal para esta población de pacientes, ni si se realizó un cálculo de tamaño muestral. No se describe si hubo pérdidas de seguimiento.

La evaluación de la calidad de este estudio se realizó con la herramienta MINORS(28), evaluando únicamente los 8 primeros ítems de la misma por tratarse de un estudio no comparativo. La valoración global fue de 13 puntos sobre 16. La valoración de cada ítem puede consultarse en la Tabla 4.

Tabla 4. Valoración del estudio de Suresh *et. al* (60) con la herramienta MINORS

Ítems herramienta MINORS: Suresh 2020 (60)	Puntuación
Ítems metodológicos para estudios no aleatorizados	
1. Un objetivo claro: la pregunta abordada debe ser precisa y pertinente según la información disponible.	2
2. Inclusión de pacientes consecutivos: todos los pacientes potencialmente aptos, que cumplen los criterios de inclusión, fueron incluidos en el estudio durante el período del estudio (sin exclusiones, o se detallan los motivos de la exclusión).	2
3. Recopilación prospectiva de datos: los datos se recopilaron según un protocolo establecido antes del inicio del estudio.	2
4. Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: explicación inequívoca de los criterios utilizados para evaluar el resultado principal, que deben ser acordes con la pregunta abordada en el estudio.	2
5. Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio: evaluación ciega de los criterios de valoración objetivos y evaluación doble ciego de los criterios de valoración subjetivos. En caso contrario, se deben indicar las razones para no aplicar el cegamiento.	1
6. Periodo de seguimiento adecuado al objetivo del estudio: el seguimiento debe ser lo suficientemente largo como para permitir la evaluación del criterio de valoración principal y los posibles eventos adversos.	2

Ítems herramienta MINORS: Suresh 2020 (60)	Puntuación
Ítems metodológicos para estudios no aleatorizados	
7. Pérdida de seguimiento inferior al 5 %: todos los pacientes deben ser incluidos en el seguimiento. La proporción de pérdidas de seguimiento no debe superar la proporción de pacientes que experimentan el criterio de valoración principal.	1
8. Cálculo prospectivo del tamaño muestral: información acerca del tamaño de la diferencia detectable de interés, con el cálculo del IC 95%, de acuerdo con la incidencia esperada del evento de interés, y la información acerca del nivel de significación estadística y las estimaciones de potencia al comparar los resultados.	0
Puntuación total	12

De forma adicional, durante la revisión de los 25 estudios que evaluaban el rendimiento diagnóstico del biomarcador, se pudo comprobar que 4 de ellos aportaban alguna información al respecto de la relación entre la positividad al biomarcador con variables secundarias como los diferentes estadios de IRA alcanzados, necesidad de TRS, tiempo de estancia hospitalaria o en UCI, o mortalidad. El resto de los estudios de rendimiento diagnóstico, aunque medían variables secundarias como las mencionadas, no aportaban estos datos diferenciados según la positividad o negatividad de la prueba, por lo que no ofrecen información adicional sobre la capacidad del biomarcador para predecir estos eventos. Las características de diseño de estos cuatro estudios se han descrito en el apartado 4.1.1. y en el Anexo 3.

En cuanto a la capacidad NEPHROCHECK® para mejorar el pronóstico de aquellos pacientes con resultado positivo en los que se inician medidas preventivas, la RS permitió detectar 3 ECA en los que se aleatoriza a pacientes con biomarcador positivo a recibir una intervención orientada específicamente a la prevención de la IRA o cuidados estándar.

El primero de estos estudios, realizado por el grupo Meersch *et al*. (61), es un ensayo clínico de grupos paralelos, aleatorizado 1:1, controlado y no ciego, realizado entre agosto de 2014 y diciembre de 2015 en un hospital de Alemania. El diseño de este estudio está basado en la experiencia previa del grupo en el uso de NEPHROCKECK®, estudio publicado anteriormente e incluido en esta revisión en el apartado de efectividad diagnóstica (36). El objetivo de este estudio es evaluar si la implementación de un paquete de medidas protocolizado según las recomendaciones KDIGO para pacientes quirúrgicos, aplicado a los pacientes con biomarcador positivo, disminuye la incidencia de IRA con respecto a los cuidados habituales.

La población del estudio consistió en pacientes que presentaban una puntuación AKIRISK® ≥ 0,3 en el postoperatorio de CCV. Los pacientes eran alea-

torizados a recibir una intervención protocolizada dirigida a prevenir la IRA o a seguir el tratamiento habitual, sin un foco especial en la función renal. La variable principal fue el diagnóstico de IRA en cualquier estadio en las 72 horas postoperatorias. Los detalles del estudio, incluyendo criterios de inclusión y exclusión, variables secundarias y el protocolo de cuidados para ambos grupos de tratamiento se puede consultar en el Anexo 5. Se calculó que serían necesarios 138 pacientes en total para detectar una diferencia significativa empleando la prueba χ^2 de dos colas, para un valor $\alpha = 0,05$. Basándose en su experiencia previa, los autores asumieron que el 80% de los pacientes con el biomarcador positivo presentarían IRA tras la operación. A falta de datos de referencia, los autores hipotetizaron que la incidencia se reduciría a un 65% con la intervención.

El segundo estudio, realizado por el grupo de Gocze *et al*. (62) es también un ECA que evalúa la aplicación de un paquete de medidas protocolizadas para evitar el desarrollo de IRA en pacientes con biomarcador positivo. Este estudio también se basa en un estudio anterior, que en este caso no está incluido en la revisión de efectividad diagnóstica al no aportar la publicación del estudio datos suficientes para calcular la tabla 2x2, y por tanto los valores de VP, VN, FP y FN (63). En este caso, la población consiste en pacientes en el postoperatorio de cirugía mayor no cardiaca. El estudio fue aleatorizado 1:1, controlado con cuidados habituales y, dada la naturaleza de la intervención, no ciego. La variable principal del estudio fue la incidencia de IRA en los primeros 7 días postoperatorios. Los detalles del estudio, incluyendo criterios de inclusión y exclusión, variables secundarias y el protocolo de cuidados para ambos grupos de tratamiento se puede consultar en el Anexo 5. De acuerdo con los datos previamente publicados por los autores, se asumió que la incidencia de IRA en los primeros 7 días tras la cirugía sería de un 42% en el grupo de tratamiento estándar (63). De acuerdo con su propia experiencia y la literatura (64,65), estimaron que esta incidencia se reduciría al 20% en el grupo de la intervención protocolizada. Para detectar esta diferencia, empleando la prueba χ^2 con una potencia del 80% y un nivel de significación del 5%, serían precisos 138 sujetos en total. No se describe si el protocolo incluía la realización de análisis intermedios preespecificados.

El tercer estudio, de Schanz *et al.* (66), es un estudio clínico aleatorizado 1:1, controlado con cuidados habituales, no ciego, realizado en un único centro. Se incluyó a pacientes ingresados en Urgencias que precisaban ingreso en planta de hospitalización, y que tenían una determinación positiva para el biomarcador. La variable principal del estudio era la incidencia de IRA estadio KDIGO 2-3 durante el primer día de ingreso. Los detalles del estudio, incluyendo criterios de inclusión y exclusión, variables secundarias y el protocolo de cuidados para ambos grupos de tratamiento se puede consultar en el Anexo 5. Tomando como referencia otros estudios publicados (33,65), los autores asumen que las inci-

dencias de IRA en los grupos de control y de intervención serán de un 40% y un 20%, respectivamente. Para una potencia del 90% y un nivel de significación del 5%, se obtuvo que sería necesario un total de 226 pacientes. Se preespecificó la realización de un análisis intermedio cuando se alcanzasen los 100 pacientes, con reglas de parada predefinidas para beneficio y futilidad.

La calidad y el riesgo de sesgo de estos tres ECA se evaluó con la herramienta RoB-2 (27). La calidad de los estudios fue buena, presentando un riesgo de sesgo bajo en todos los dominios de la escala.

Tabla 5. Valoración del riesgo de sesgo de los ECA de utilidad clínica mediante la herramienta RoB-2

Dominio	Meesrch 2017 (61)	Gocze 2018 (62)	Schanz 2019 (66)
Riesgo de sesgo del proceso de aleatorización	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Riesgo de sesgo debido a desviación de la intervención prevista (efecto de asignación a la intervención)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Riesgo de sesgo debido a desviación en la intervención prevista (efecto de la adherencia a la intervención)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Riesgo de sesgo debido a la ausencia de datos de medidas de resultado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Riesgo de sesgo en la medición de medidas de resultado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Riesgo de sesgo en la selección de resultados informados	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Riesgo de sesgo global	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Por último, se procedió a evaluar la calidad de la evidencia encontrada en la presente RS mediante el sistema GRADE. A continuación se describe la calidad de la evidencia encontrada en los estudios de efectividad diagnóstica, ya que se localizaron estudios en número suficiente para ser agrupados y evaluados de manera conjunta.

En los 25 estudios se incluyeron 1428 pacientes con IRA y 3387 pacientes sin IRA, lo que supone una base de pacientes bastante amplia. La sensibilidad y especificidad de la prueba fue de 64% y 71%, respectivamente. Se hicieron los cálculos del efecto por cada 1.000 pacientes tratados para una probabilidad

pre-test de 5,7% (incidencia de IRA en pacientes en UCI, de acuerdo con la literatura) (4) y de 26% (la incidencia de IRA observada en los 25 estudios incluidos en el MA).

La calidad de la evidencia de acuerdo con los dominios GRADE fue muy baja, debido a la presencia de riesgo de sesgo serio o muy serio en cuatro de los cinco dominios (riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación). En cuanto al efecto por cada 1.000 pacientes tratados, se observa que persiste un número notable de falsos negativos y falsos positivos incluso en situaciones de alta prevalencia, lo que sugiere que la precisión diagnóstica es limitada. Los detalles de la valoración GRADE pueden consultarse en el Anexo 6.

4.2. Efectividad

4.2.1. Estudios de efectividad diagnóstica

Tanto la sensibilidad como la especificidad observadas de NEPHROCKECK® para el punto de corte 0,3, fueron muy variables en los 25 estudios. En el caso de la sensibilidad, varió entre el 35% (54) al 92% (34,36), y en el caso de la especificidad, varió del 35% (37) al 94% (45).

Se realizó un MA de los 25 estudios identificados en la RS (33,34,36–59) para valorar la efectividad diagnóstica del biomarcador. Los datos de sensibilidad, especificidad, VP, FP, VN y FP de cada estudio pueden consultarse en el Anexo 3.

Mediante análisis univariado se calcularon la sensibilidad y especificidad combinadas, así como la *odds ratio* diagnóstica (DOR), razón de verosimilitud positiva (RV+), y la razón de verosimilitud negativa (RV-). Se estimó una sensibilidad combinada del biomarcador de 0,64 (IC 95% 0,53; 0,74) y una especificidad combinada de 0,71 (IC 95% 0,64; 0,78). La DOR estimada fue de 4,39 (IC 95% 2,49; 7,73), lo que sugiere una baja capacidad diagnóstica. La RV+ estimada resultó en un valor de 2,23 (IC 95% 1,67; 2,98), lo que indica que esta prueba tiene una capacidad regular para confirmar la enfermedad. Por otro lado, la RV- estimada resultó en un valor de 0,51 (IC 95% 0,38; 0,69), indicando que la prueba tiene una capacidad mala para confirmar la no enfermedad. Los valores de I^2 para la sensibilidad y la especificidad muestran una heterogeneidad elevada, con valores de 92% y 93%, respectivamente. La inspección visual de los gráficos *forest plot* para la sensibilidad (Figura 4) y la especificidad (Figura 5) pone de manifiesto esta heterogeneidad. La curva ROC del análisis bivariado puede observarse en la figura 6.

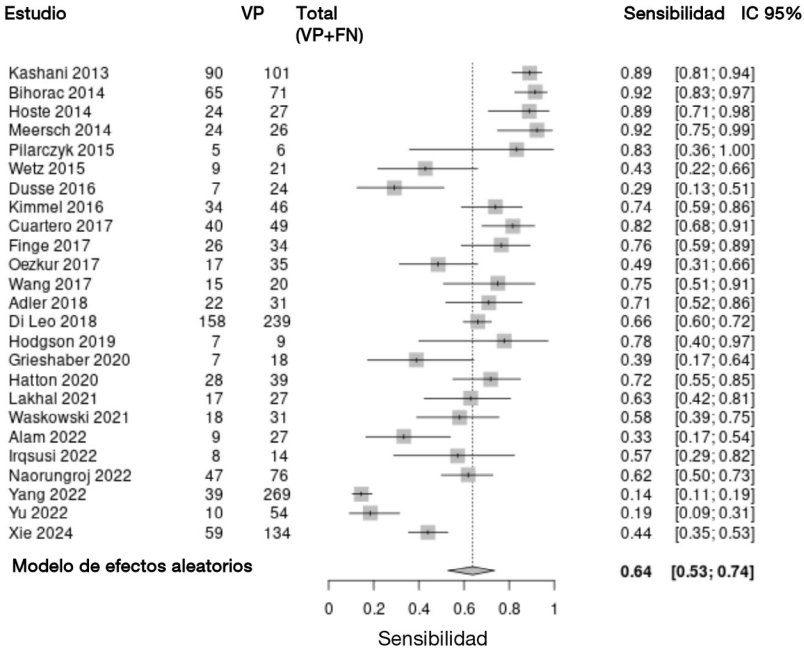


Figura 4. *Forest plot* de sensibilidad en análisis univariado

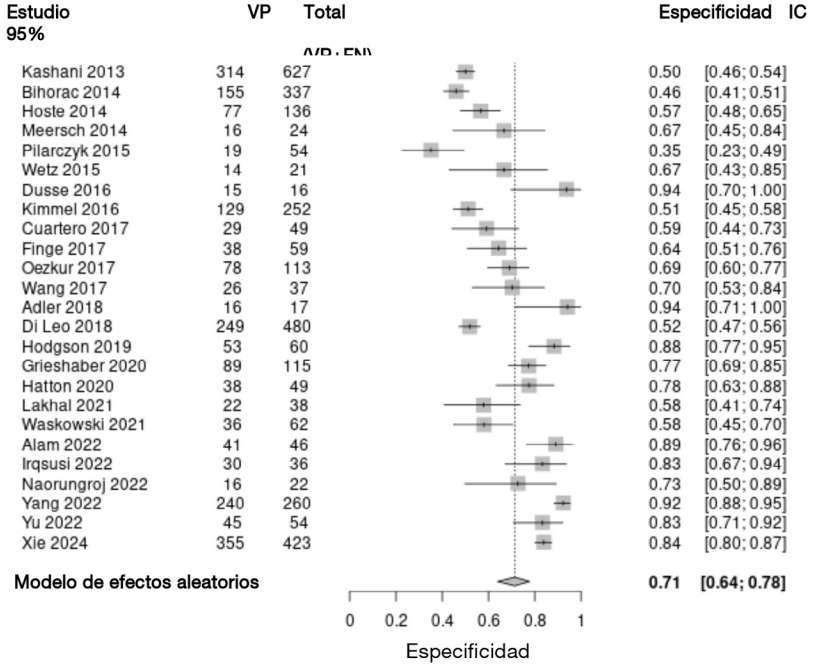


Figura 5. *Forest plot* de especificidad en análisis univariado

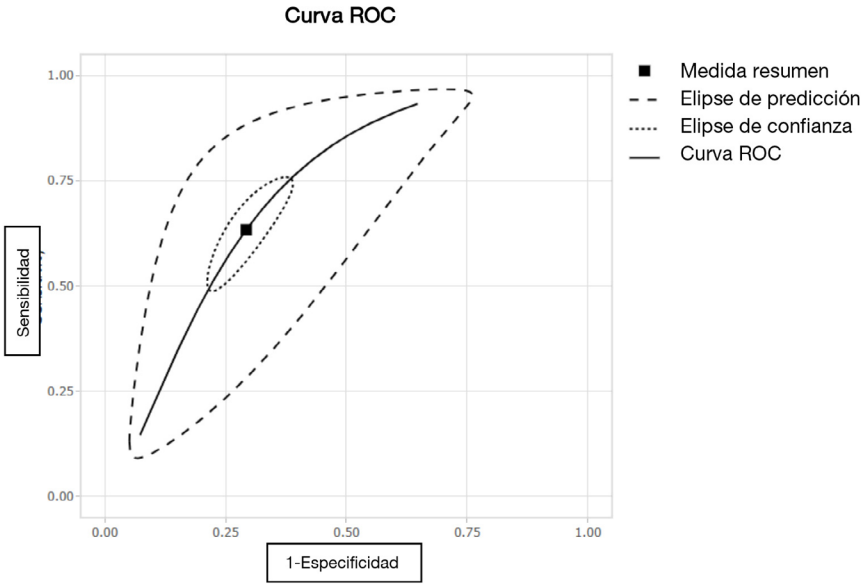


Figura 6. Curva ROC de sensibilidad y especificidad

Para estudiar las causas de esta heterogeneidad, se realizó en primer lugar un análisis bivariado teniendo en cuenta dos subgrupos: aquellos estudios que tenían como variable principal el diagnóstico de IRA de categoría 2-3 según los criterios KDIGO, que son en total 9 estudios (33–35,37,39,40,50,54,56), y aquellos que tenían como variable principal el diagnóstico de IRA en cualquier estadio que suman 16 estudios (36,38,41–49,51–53,55,57–59).

Los *forest plots* de sensibilidad y especificidad de este análisis de subgrupos se muestran en Figura 7 y Figura 8, respectivamente.

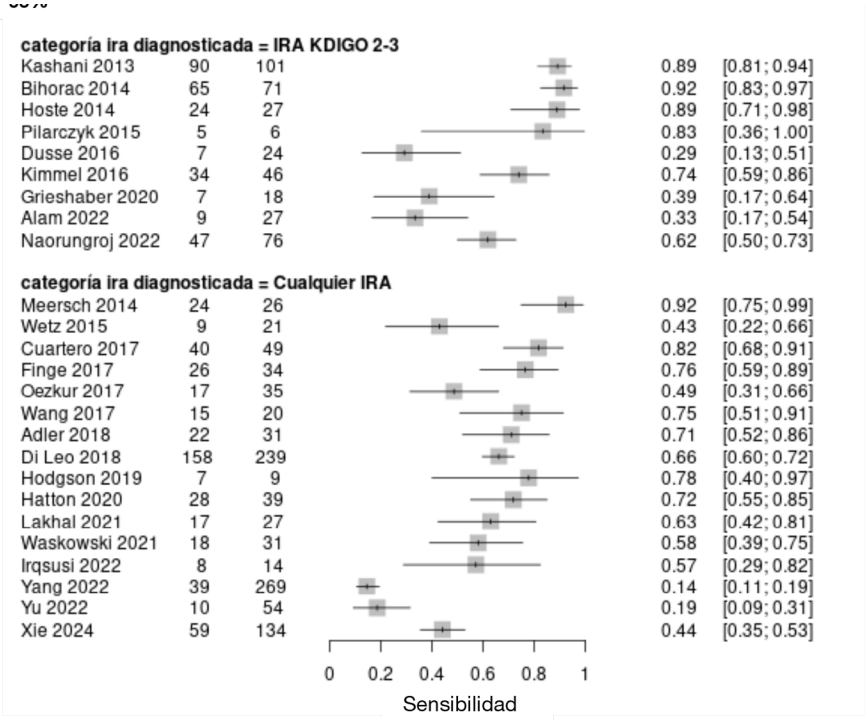


Figura 7. Análisis de subgrupos según categoría de IRA: *forest plot* de sensibilidad

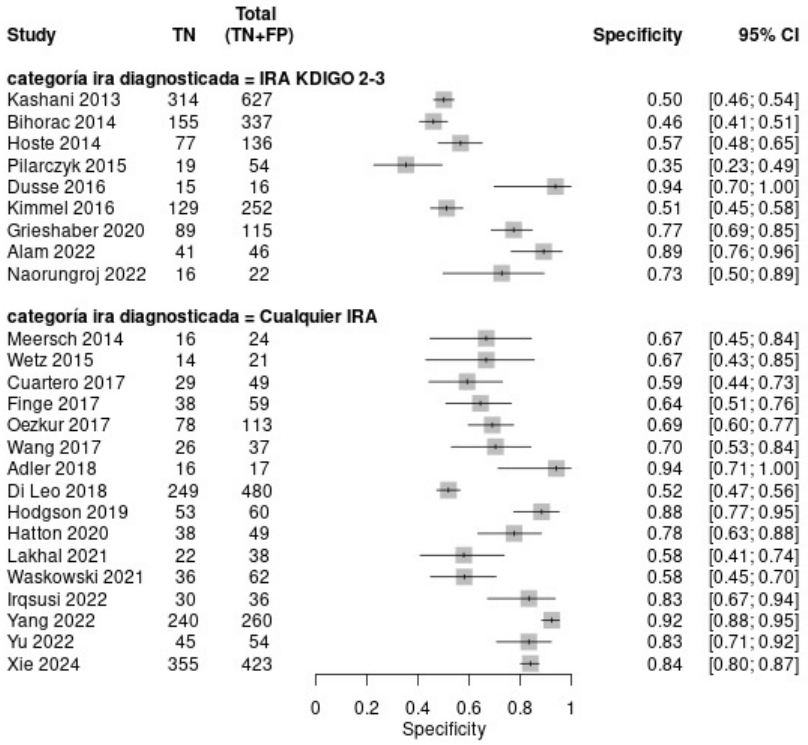


Figura 8. Análisis de subgrupos según categoría de IRA: forest plot de especificidad

La sensibilidad estimada para el diagnóstico de la IRA estadio 2-3 resultó tener una sensibilidad mayor que en el grupo de diagnóstico de cualquier estadio de IRA, pero la especificidad fue menor. La DOR fue ligeramente más elevada en el grupo de diagnóstico de IRA 2-3, las RV+ muestran en ambos casos una capacidad discriminatoria regular, y la RV- resulta mala en el caso de cualquier IRA y no llega al umbral de >0,5 en el caso del diagnóstico de IRA estadio 2-3 (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: estadísticos

	IRA estadio 2-3	Cualquier IRA
Sensibilidad	0,71 (IC 95% 0,54; 0,84)	0,59 (IC 95% 0,45; 0,71)
Especificidad	0,65 (IC 95% 0,53; 0,76)	0,74 (IC 95% 0,66; 0,81)
DOR	4,53 (IC 95% 2,72; 7,55)	4,00 (IC 95% 2,75; 5,83)
RV+	2,02 (IC 95% 1,60; 2,55)	2,24 (IC 95% 1,83; 2,74)
RV-	0,45 (IC 95% 0,30; 0,68)	0,56 (IC 95% 0,43; 0,72)

La curva ROC obtenida en este análisis de subgrupos bivariado se presenta en la figura 9.

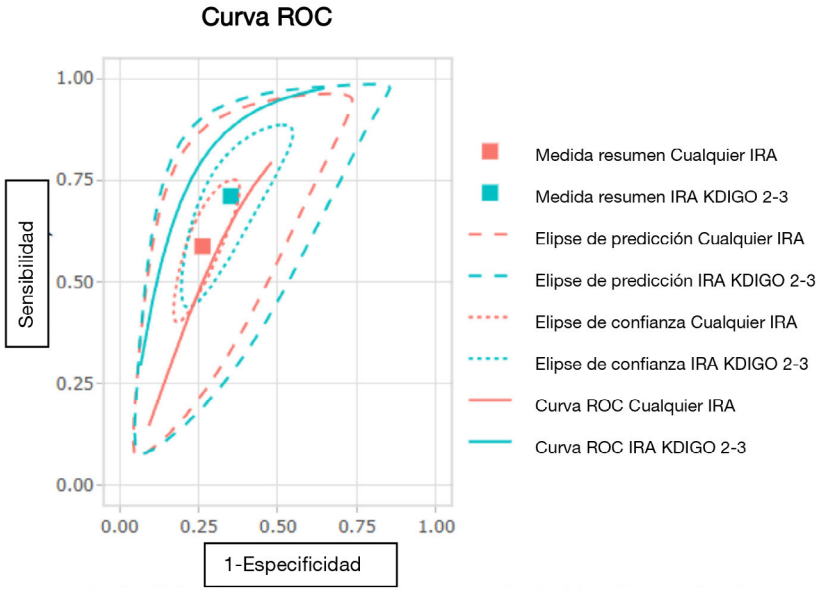


Figura 9. Análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: curva ROC

Para seguir indagando en las causas de esta heterogeneidad, se agruparon los estudios en tres categorías diferentes, según la patología de base de la población estudiada. De los 25 estudios seleccionados, 6 incluyeron en la población únicamente a pacientes ingresados en UCI con diferentes patologías (pacientes médicos, postquirúrgicos, traumatizados, etc., o sin especificar en el estudio) (33–35,41,46–48,56), por lo que se agrupan en una categoría denominada "UCI mixta". Otros 14 estudios incluyeron únicamente a pacientes en el postoperatorio de CCV (36–39,42–44,50,52–55,58,59), por lo que se agrupan en la categoría "postoperatorio CCV". Los 5 estudios restantes incluyeron a pacientes de distinta procedencia: dos estudios incluyeron a pacientes ingresados en planta de hospitalización, cuidados intermedios, o UCI (40,57), un estudio incluyó únicamente a pacientes ingresados en planta de hospitalización (49), un estudio a pacientes traumatológicos (51), y otro estudio a pacientes ingresados tras una parada cardiaca extrahospitalaria (45). Estos estudios se agrupan en la categoría "otros".

UCI mixta

Las estimaciones resultantes del análisis univariado de cada uno de los subgrupos se muestran en la Tabla 7. Los gráficos *forest plot* de sensibilidad y especificidad, y la curva ROC para el grupo de población UCI mixta se presenta en Figura 10, 11 y 12, respectivamente.

Tabla 7. Análisis univariado por subrupos de población: estadísticos

	UCI mixta	Postoperatorio CCV	Otros
Sensibilidad	0,816 (IC 95% 0,71; 0,90)	0,54 (IC 95% 0,42; 0,66)	0.60 (IC 95% 0,34; 0,81)
Especificidad	0,51 (IC 95% 0,48; 0,54)	0,73 (IC 95% 0,65; 0,80)	0,84 (IC 95% 0,67; 0,93)
DOR	4,58 (IC 95% 2,41; 8,69)	3,14 (IC 95% 1,65; 5,98)	7,82 (IC 95% 1,90; 32,10)
RV+	1,66 (IC 95% 1,45; 1,91)	1,99 (IC 95% 1,37; 2,87)	3,70 (IC 95% 1,55; 8,86)
RV-	0,64 (IC 95% 0,22; 0,61)	0,63 (IC 95% 0,47; 0,85)	0,47 (IC 95% 0,24; 0,92)
I^2 sensibilidad	0,87	0,77	0,96
I^2 especificidad	0,53	0,85	0,96

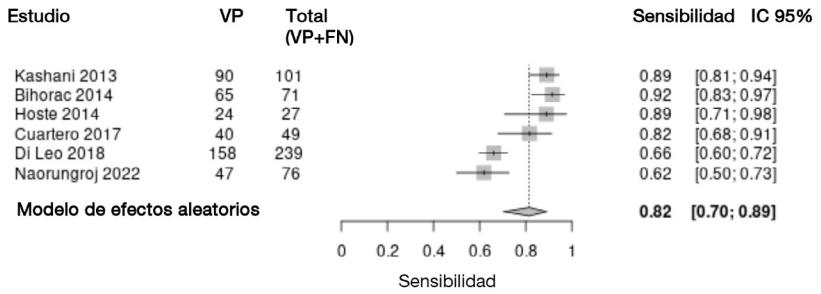


Figura 10. Grupo de población UCI mixta: forest plot de sensibilidad

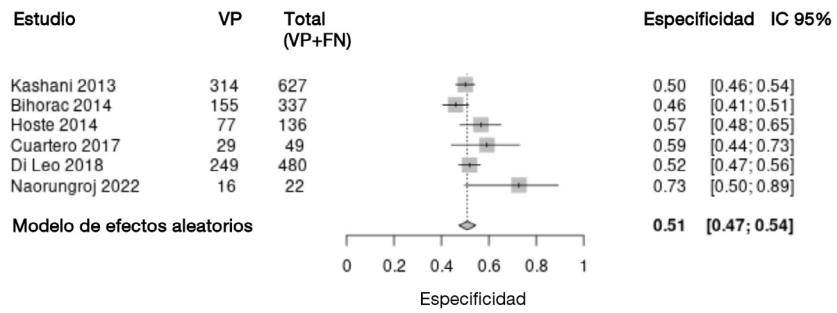


Figura 11. Grupo de población UCI mixta: *forest plot* de especificidad

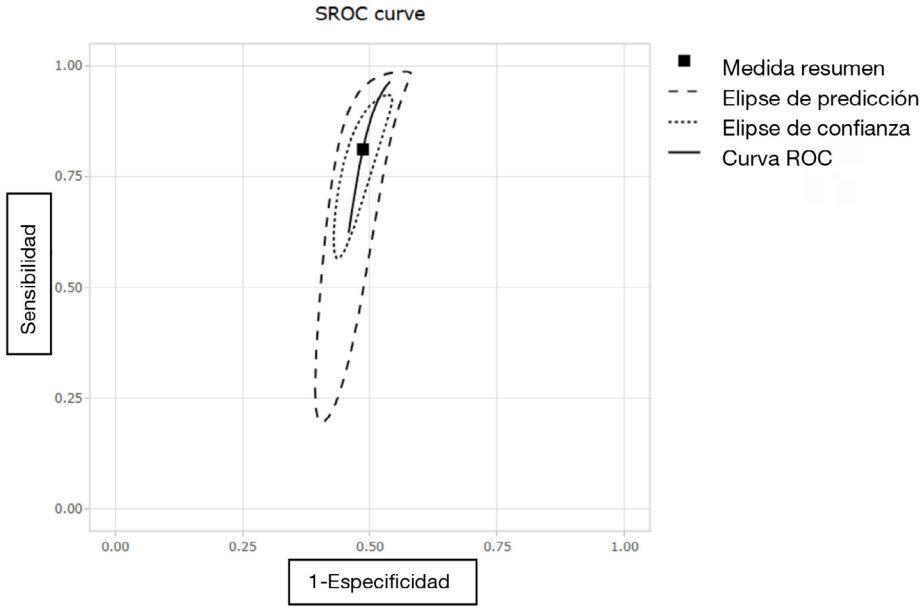


Figura 12. Grupo de población UCI mixta: curva ROC

No se pudo realizar análisis de subgrupos al haber tan sólo dos estudios con diagnóstico de cualquier grado de IRA.

Postoperatorio CCV

Las estimaciones resultantes del análisis univariado de este subgrupo se muestran en la Tabla 7 y los gráficos *forest plot* en Figura 13 y Figura 14. La curva ROC se presenta en la Figura 15.

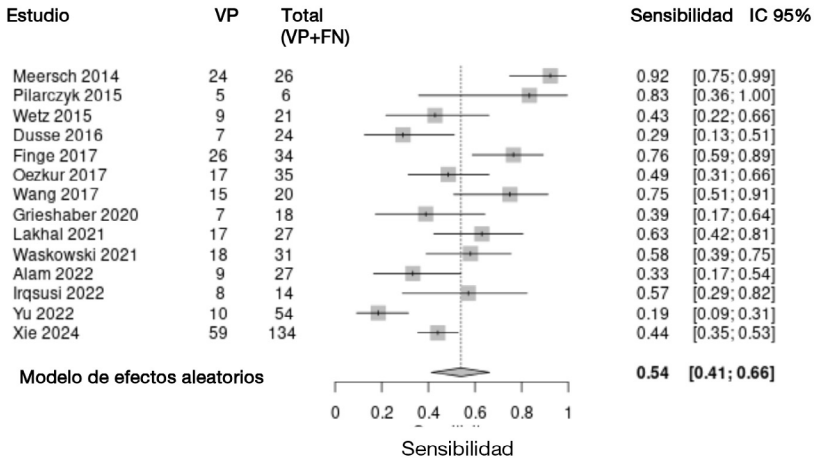


Figura 13. Grupo de población postoperatorio de CCV: *forest plot* de sensibilidad

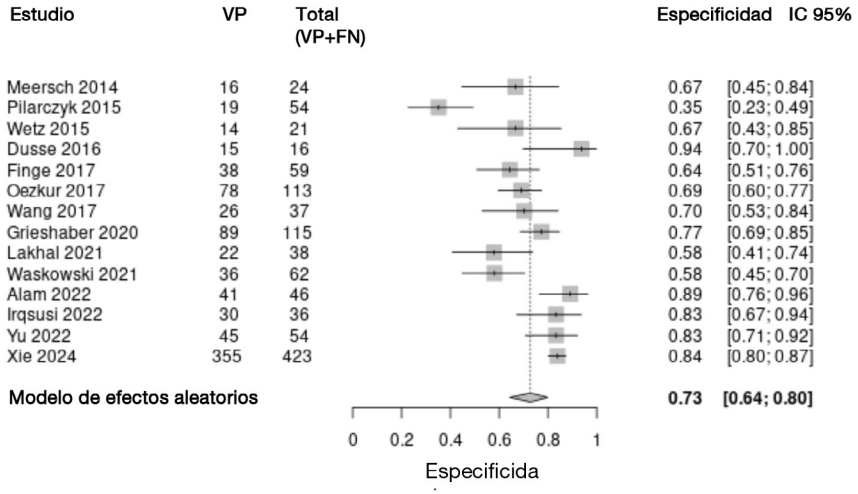


Figura 14. Grupo de población postoperatorio de CCV*: forest plot* de especificidad

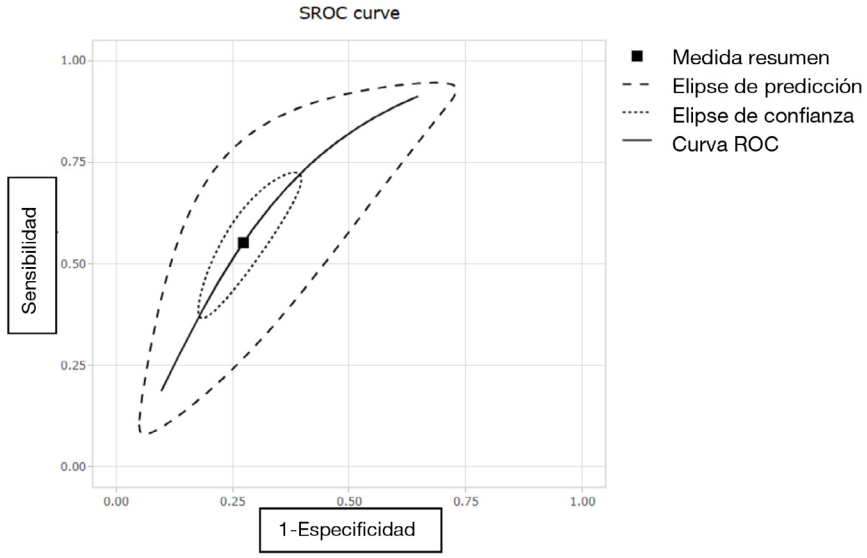


Figura 15. Grupo de población postoperatorio de CCV: curva ROC de sensibilidad y especificidad

En este grupo de estudios con población de pacientes en postcirugía de CCV había estudios suficientes para realizar análisis de subgrupos en función de la categoría de IRA diagnosticada durante el estudio: pacientes con IRA estadios 2-3 de la clasificación KDIGO o cualquier grado de IRA. Los resultados de este análisis de subgrupos se presentan en la Tabla 8, y sus correspondientes curvas ROC en la Figura 16.

Tabla 8. Grupo de población postoperatorio de CCV, análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: estadísticos

	IRA estadio 2-3	Cualquier IRA
Sensibilidad	0,47 (IC 95% 0,24; 0,71)	0,58 (IC 95% 0,43; 0,71)
Especificidad	0,75 (IC 95% 0,59; 0,87)	0,72 (IC 95% 0,62; 0,80)
DOR	2,69 (IC 95% 1,21; 5,99)	3,44 (IC 95% 2,31; 5,12)
RV+	0,70 (IC 95% 0,48; 1,04)	2,03 (IC 95% 1,63; 2,53)
RV-	0,25 (IC 95% 0,14; 0,42)	0,59 (IC 95% 0,6; 0,77)

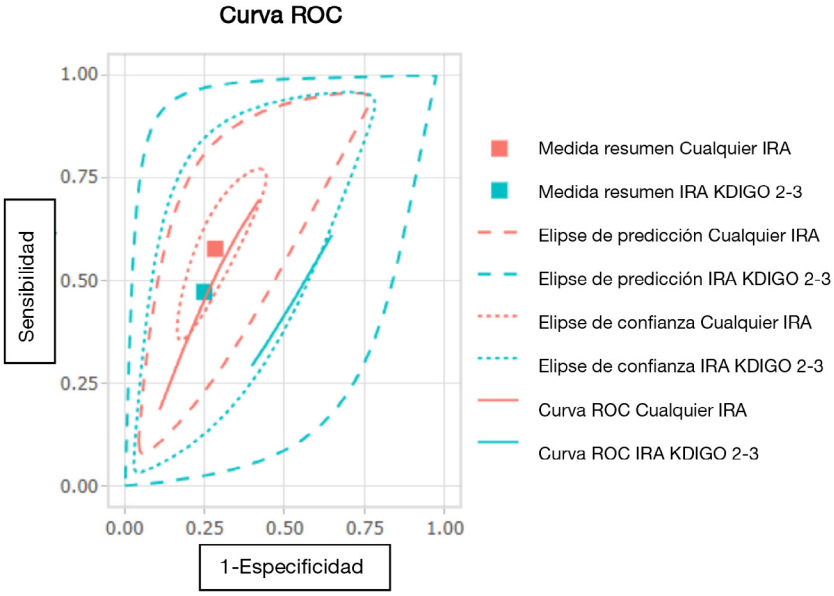


Figura 16. Grupo de población postoperatorio de CCV, análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada: curva ROC

Otros

Las estimaciones resultantes del análisis univariado de este grupo de estudios se muestran en la Tabla 7, los gráficos *forest plot* de sensibilidad y especificad en Figura 17 y Figura 18, y la curva ROC de sensibilidad y especificidad en la figura 19. El análisis de subgrupos según categoría de IRA diagnosticada no se pudo realizar puesto que tan sólo un estudio evaluó el diagnóstico de IRA KDIGO estadio 2-3.

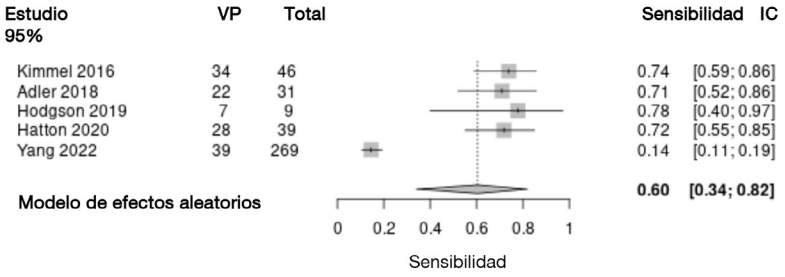


Figura 17. Grupo de población "otros", forest plot de sensibilidad

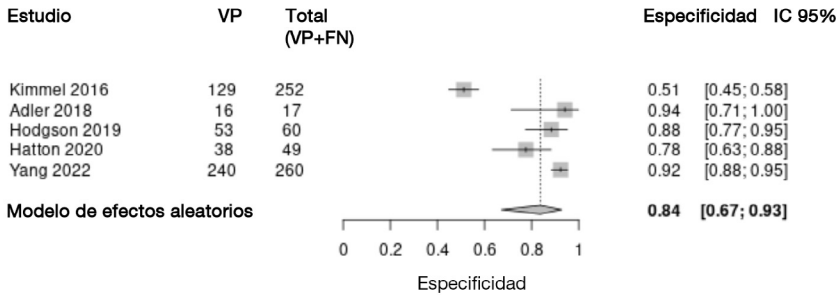


Figura 18. Grupo de población "otros", *forest plot* de especificidad

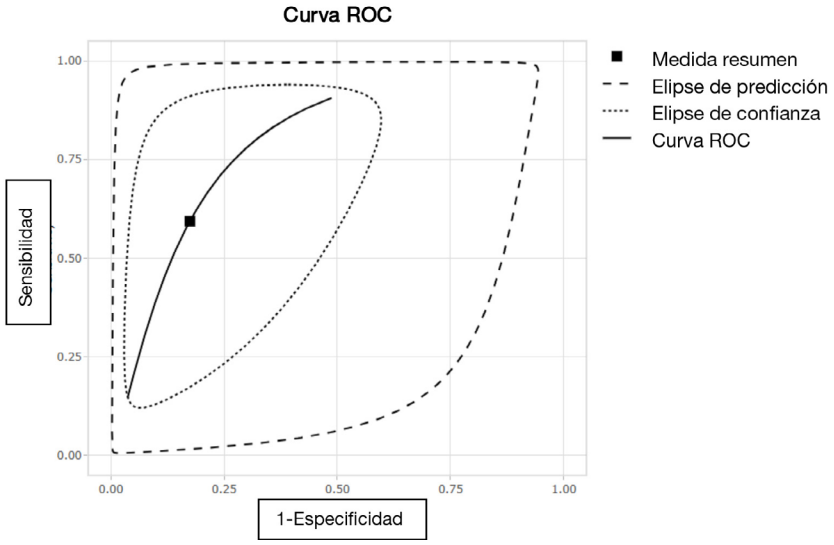


Figura 19. Grupo de población "otros": curva ROC

4.2.2. Estudios de utilidad clínica

Para evaluar la utilidad clínica, se ha incluido un estudio (60) que evaluaba la utilidad de NEPHROCHECK® para predecir el riesgo de muerte o diálisis en pacientes quemados. De forma adicional, durante la revisión de los 25 estudios seleccionados para evaluar la efectividad diagnóstica de la prueba, se pudo comprobar que 4 de ellos aportaban alguna información al respecto de la relación entre un resultado positivo del biomarcador y variables secundarias como los diferentes estadios de IRA, necesidad de TRS, tiempo de estancia hospitalaria o en UCI, o mortalidad. El resto de los estudios de rendimiento diagnóstico, aunque medían variables secundarias como las mencionadas, no aportaban estos datos diferenciados según la positividad o negatividad a NEPHROCHECK®, por lo que no ofrecen información adicional sobre la capacidad el biomarcador para predecir estos eventos.

En el estudio prospectivo no comparativo realizado por Suresh *et al*. (60) en pacientes quemados se reclutaron 69 pacientes, de los que 15 (21,7%) cumplieron la variable compuesta de muerte o necesidad de TRS en los primeros 30 días: se registraron 2 muertes (2,9%) y 13 necesitaron TRS (18,8%). Los pacientes que presentaron la variable combinada tenían una edad media de 42,5 (± 9,3) años, y el 73,3% eran hombres, mientras que los que no la presentaron tenían una edad media de 38 (± 14,3) y eran hombres en un 87% de los casos. El área de superficie total corporal quemada fue de un 29% (19-34%) en los que cumplieron la variable principal frente a un 13,25% en los que no, y la puntuación según la escala Baux (que se emplea para predecir la mortalidad en pacientes quemados) (67), fue superior también en aquellos que cumplieron la variable principal (67 puntos, [rango 60-80]) frente a los que no (50,75 puntos [rango 38-67,5]). Los pacientes que cumplieron la variable principal también presentaron menor presión arterial media, mayores valores de Crs, y mayores necesidades de ventilación mecánica y uso de vasopresores. Los autores encontraron que, analizando los resultados con regresión logística, los valores de AKIRISK® tienen menor sensibilidad y VPN que otros parámetros disponibles como la Crs o el área de superficie corporal total afectada.

Cuatro de los estudios incluidos (41,56,57,59) aportan algunos datos sobre la capacidad del biomarcador para predecir eventos clínicos. Se exponen a continuación de manera narrativa.

El estudio de Cuartero *et al*. (41), incluyó a 98 pacientes ingresados en UCI y su variable principal fue el diagnóstico de IRA de cualquier estadio según los criterios AKIN. En este estudio se describen los resultados de diferentes variables secundarias que se describen en la Tabla 9. Los valores de p descritos junto a las variables son únicamente exploratorios, ya que el estudio no estaba diseñado para detectar diferencias en esas variables.

Tabla 9. Variables secundarias descritas en Cuartero *et. al* (41)

	Peor valor de AKIRISK® en las primeras 12 horas			
	≤0.3	0,31 - 2	>2	valor p
N	38	40	20	
IRA en UCI (n = 49)	9 (23,7%)	22 (55%)	18 (90%)	<0,001
AKIN ≥2 en UCI (n = 31)	4 (10,5%)	13 (32,5%)	14 (70%)	<0,001
TRS < 48 h (n = 5)	0 (0%)	3 (7,5%)	2 (10%)	0,007
Tiempo de estancia en UCI (días)	8,6 ± 9,1	15,6 ± 20,1	7,0 ± 5.3	NS
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	24,6 ± 25,9	24,9 ± 28,9	19,2 ± 12,5	NS
Mortalidad en UCI (n = 10)	4 (10,5%)	4 (10%)	2 (10%)	

IRA: insuficiencia renal aguda NS: no significativo, TRS: tratamiento renal sustitutivo, UCI: unidad de cuidados intensivos

El estudio de Naorungroj *et al.* (56) estudió a 98 pacientes ingresados en UCI mixta, y su variable principal fue el diagnóstico de IRA estadio KDIGO 2-3 en las primeras 12 horas. Entre las variables secundarias se incluyeron la capacidad de predecir eventos adversos renales mayores (MAKE, por sus siglas en inglés) a día 30. Los eventos MAKE son variables de resultado consensuadas para facilitar la comparabilidad de incidencia de enfermedad y los resultados de los ensayos clínicos en distintas poblaciones de pacientes. Según el consenso, se considera que ha ocurrido un MAKE cuando se cumple la variable compuesta de muerte, nueva diálisis, o empeoramiento de la función renal (definida como una disminución ≥25% del FGe), medido a los 30, 60 o 90 días tras el diagnóstico de IRA (68). Sin embargo, en la práctica la definición de MAKE varía ligeramente de unos estudios a otros (ver Anexo 5). Se estimó una sensibilidad del biomarcador para predecir MAKE a día 30 de 90% y una especificidad de 25,64%. La AUROC del biomarcador para predecir eventos MAKE a día 30 fue de 0,58 (IC 95% 0,45; 0,72). En el estudio se compara esta curva con la AUROC obtenida para predicción de estos eventos según los valores de creatinina, que fue de 0,48 (CI 95% 0,32; 0,64), o según la diuresis, que fue de 0,59 (IC 95% 0,44; 0.74), sin detectar diferencias entre ellas.

El estudio realizado por Yang *et al*. (57) incluyó a pacientes que, tras ser reclutados en Urgencias, pasaban a planta de hospitalización o a UCI. El estudio incluyó a 529 pacientes, y la variable principal fue el diagnóstico de IRA en cualquier estadio según criterios KDIGO tras 48 horas desde el ingreso en Ur-

gencias. Los resultados del estudio sugieren que un valor de AKIRISK® positivo en el momento del ingreso en Urgencias podía predecir la mortalidad a los 30 días con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 55%.

Finalmente, el estudio de Xie *et al*. (59), que incluyó a 557 pacientes en el postoperatorio de CCV y que evaluó como variable principal el diagnóstico de IRA en cualquier estadio según criterios KDIGO en los primeros 7 días postoperatorios, describió los resultados según positividad o negatividad del biomarcador para las variables que se describen en la Tabla 10. De nuevo, los valores de p que se incluyen son meramente exploratorios, ya que dicho estudio no estaba diseñado para detectar diferencias en estas variables secundarias.

Tabla 10. Variables secundarias descritas en Xie *et al.* (2024) (59)

	AKIRISK® > 0,3	AKIRISK® ≤ 0,3	valor p
TRS, n (%)	13 (10,24)	3 (0,70)	<0,001
Mortalidad, n (%)	20 (15,75)	7 (1,63)	<0,001
Variable compuesta (TRS + mortalidad), n (%)	24 (18,9)	9 (2,09)	<0,001

TRS: tratamiento renal sustitutivo

Se han identificado 3 estudios que evaluaban la capacidad de NEPHROCHECK® de mejorar el pronóstico de aquellos pacientes con resultado positivo en los que se inician medidas preventivas como respuesta a este resultado. Las principales características de estos estudios se pueden consultar en la Tabla 11. Una descripción detallada de los mismos se incluye en el Anexo 5.

Tabla 11. Principales características de los estudios de utilidad clínica

	Meersch 2017 (61)	Gocze 2018 (62)	Schanz 2019 (66)
Tipo de estudio	ECA (1:1), controlado, no ciego	ECA (1:1), controlado, no ciego, estratificado (AKIRISK® 0,3-2,0 y >2,0)	ECA (1:1), controlado, no ciego
Población	Postoperatorio de CCV	Postoperatorio de cirugía mayor no cardiaca	Pacientes de Urgencias que ingresan en planta
Intervención	Protocolo específico vs tratamiento estándar	Protocolo específico + consulta a nefrología vs tratamiento estándar	Protocolo específico + consulta a nefrología vs tratamiento estándar

Variable principal	Incidencia de IRA (cualquier estadio) en las 72 horas postoperatorias	Incidencia de IRA cualquier estadio) en los primeros 7 días postoperatorios	Incidencia de IRA estadio KDIGO 2-3 durante el primer día de ingreso
Análisis principal	Análisis por intención de tratar (138 pacientes por grupo)	Análisis intermedio con 52 pacientes reclutados. Detenido por futilidad. Se presentan los resultados de 121 de 125 pacientes reclutados (intervención n=63, control n=65).	Análisis intermedio preespecificado al alcanzar n = 100 (intervención n = 54, control n = 46). Detenido por futilidad.
Resultado variable principal	55,1% intervención vs 71,7% control (p = 0,004)	31,7 % intervención vs 47,5% control (p = 0,076)	31,1% intervención vs 33,3 % control (p = 0,9)

CCV: cirugía cardiovascular, ECA: ensayo clínico aleatorizado, IRA: insuficiencia renal aguda, KDIGO*: Kidney Disease Improving Global Outcomes*

El estudio de Meersch *et al*. (61) incluyó a un total de 276 pacientes en postoperatorio de CCV, 138 por grupo, y mostró una menor incidencia de IRA en las 72 horas postoperatorias en el grupo de intervención (55,1%) frente al control (71,7%), OR 0,48 (IC 95% 0,29; 0,80). Esta diferencia fue estadísticamente significativa. El análisis principal se realizó por intención de tratar y no hubo pérdidas de pacientes. Las variables muestran un tiempo de estancia en UCI y hospitalaria similar. Las necesidades de TRS y la disfunción renal persistente mostraron una tendencia a ser superiores en el grupo de intervención. Durante el estudio, los pacientes que recibían la intervención siguiendo el protocolo de protección renal recibieron más dobutamina (31,2%, frente al 9,4% del grupo control), sin que se detectaran diferencias en la incidencia de arritmias ni en la concentración de biomarcadores cardiacos. Se observó también en el grupo intervención un mejor control de la hiperglucemia, así como un uso reducido de IECA y ARA-II. El volumen total de fluidos administrado fue similar entre los grupos. La descripción detallada de los resultados del estudio se puede consultar en el Anexo 5.

El estudio realizado por el grupo de Gocze *et al*.(62) fue detenido por futilidad en un análisis intermedio, realizado cuando se habían reclutado 52 pacientes postoperatorios de cirugía mayor no cardiaca, del total de los 138 planeados. El artículo publicado incluye datos de 121 de los 125 pacientes que habían sido reclutados hasta el momento de la cancelación del estudio, 60 en el grupo de intervención y 61 en el grupo control. Cuatro de los pacientes aleatorizados no se incluyen en el análisis: 3 del grupo de intervención (2 por errores en la medición de la presión venosa central

y uno por contraindicación de la administración de fluidoterapia intensa), y 1 paciente del grupo de intervención, por requerir una laparotomía urgente.

El resultado del análisis de estos 121 pacientes muestra que presentaron IRA en los 7 primeros días el 31,7% de los pacientes del grupo de intervención frente al 47,5% de los del grupo control, siendo esta una diferencia estadísticamente no significativa. La OR fue de 1,96 (IC 95% 0,93; 4,10). Durante el tiempo de estudio, la administración de fluidos fue similar en ambos grupos, con mayor diuresis en el grupo de intervención. Se registró el grado de implementación de las recomendaciones hechas por nefrología, que alcanzó el 85%. La descripción detallada de los resultados del estudio se puede consultar en el Anexo 5.

Por último, el estudio de Schanz *et al*. (66), que estudiaba a pacientes de Urgencias que precisaban ingreso hospitalario, fue detenido por futilidad en un análisis intermedio preespecificado cuando se alcanzasen los 100 pacientes reclutados, de un total planeado de 226. Así, se describen los resultados de este análisis intermedio, que incluyó a 54 pacientes en el grupo de intervención y a 46 en el grupo control.

La incidencia de IRA estadio KDIGO 2-3 durante el primer día de ingreso, variable principal de este estudio, fue similar en ambos grupos (32,1% en el grupo de intervención frente a 33,3% en el control), con una diferencia que no fue estadísticamente significativa. En el primer día de tratamiento, se observó que los pacientes del grupo de intervención mostraban mayor presión arterial media y mejor control glucémico. Asimismo, se administró un mayor volumen total al grupo de intervención, se usaron menos IECA, ARA-II y AINE, y no hubo diferencias en las dosis acumuladas de diuréticos.

4.3. Seguridad

Los estudios de efectividad diagnóstica no comportaban un cambio en los cuidados de los pacientes, y la muestra necesaria para su realización, orina, no comporta riesgos específicos que se desvíen de los procedimientos habituales.

Los estudios de utilidad diagnóstica incluyen en su evaluación la recopilación de datos, como es el empleo de fármacos que forman parte del tratamiento habitual de estos pacientes, que no sugieren la aparición de eventos adversos en relación con la realización del biomarcador o su uso para guiar las intervenciones terapéuticas (ver apartado 4.2.2.).

5. Consideraciones de implementación

5.1. Aspectos económicos

La RS permitió identificar 4 estudios económicos: 3 evaluaciones económicas completas (69–71) y 1 análisis de impacto presupuestario (72).

Las tres evaluaciones económicas, publicadas entre los años 2018 y 2021, fueron realizadas en el Reino Unido. Son estudios de coste-efectividad que evalúan la utilidad de varios biomarcadores frente a la evaluación clínica habitual (determinación de Crs y diuresis) en el diagnóstico y prevención de la IRA.

La primera de ellas, realizada por Hall *et al*. (69), desarrolla un modelo económico *de novo*, a partir de revisiones sistemáticas y consulta con expertos. Los informes de Jacobsen *et al.* (70). y de Brazzelli *et al*. (71) se apoyan en este modelo, que fue compartido por los autores con una licencia de Creative Commons, y lo actualizan y adaptan a nuevos supuestos, ya que consideran distintas poblaciones de pacientes y algunas variaciones en la consideración del caso base.

Los tres modelos siguen una estructura básica similar, con un árbol de decisión para una primera fase diagnóstica de IRA, considerada hasta los 90 días, seguido de un modelo de Markov para la fase crónica, que considera toda la vida (limitada a 100 años). La tasa de descuento anual aplicada es del 3,5% y se considera que el umbral de coste-efectividad está en los 20.000 £ / AVAC adicional. Los costes de la prueba están basados en todos los casos en el uso del dispositivo Astute 140 Meter®, en función de la disponibilidad del mismo frente a otras alternativas en aquel momento en el Reino Unido. Las características básicas del caso base de cada uno de estos estudios y los resultados principales se resumen en la Tabla 12. Un resumen detallado de estos estudios se puede consultar en el Anexo 7.

Tabla 12. Principales características de las evaluaciones económicas completas

	Caso base	
	Características	**Resultados**
Hall 2018 (69)	Población: - Adultos ingresados en UCI. Principales parámetros: - Edad de inicio 61 años - Proporción de hombres 70%. - Incidencia de IRA en UCI: 31,7%. - Biomarcador: sensibilidad 90%, especificidad 49% - RR de IRA con tratamiento precoz: 0,782	RCEI: 19.324 £ (unos 21.829 €) por cada AVAC adicional. 48% de probabilidad de ser coste-efectivo frente a evaluación clínica habitual.
Jacobsen 2021 (70)	Población: - Adultos ingresados en planta de hospitalización, con monitorización de función renal. Principales parámetros: - Edad de inicio 63 años - Proporción de mujeres 54,3 - Incidencia de IRA durante hospitalización: 9,2% - Biomarcador: sensibilidad 75%, especificidad 61% - RR de IRA con tratamiento precoz: 0,768	RCEI: 105.965 £ (unos 123.308 €) por cada AVAC adicional. 32% de probabilidad de ser coste-efectivo frente a evaluación clínica habitual.
Brazzelli 2022 (71)	Población: - Adultos ingresados en planta de hospitalización, con monitorización de la función renal, que podrían ser ingresados en UCI. Principales parámetros: - Edad de inicio 63 años - Proporción de mujeres 54,3 - Incidencia de IRA durante hospitalización: 9,2% - Biomarcador: sensibilidad 75%, especificidad 61% - RR de IRA como resultado del tratamiento precoz: 0,77.	RCEI: 101.546 £ (unos 119.219 €) por cada AVAC adicional 31,9% probabilidad de ser coste-efectivo frente a evaluación clínica habitual.

En primer lugar, el estudio de Hall *et al.* (69), que valoraba la utilidad en un entorno de UCI, NEPHROCHECK® mostró un RCEI de 19.324 £ (unos 21.829 €) por cada AVAC adicional, por debajo del umbral de aceptabilidad. Sin embargo, la curva de aceptabilidad coste-efectividad mostró una gran variabilidad, con una proporción significativa de estimaciones por encima del umbral de aceptabilidad. En el análisis de subgrupos, realizado para la población de pacientes en postoperatorio de CCV, el RCEI fue de 18.617 £ (unos 21.035€) por cada AVAC adicional. Según el análisis de sensibilidad, el biomarcador dejaba de ser coste-efectivo en algunos supuestos, como la incidencia de IRA por debajo del 20%, si el impacto de la intervención precoz sobre la prevención de IRA se reduce por

debajo del 10%, o si se asocia un resultado falso positivo con un incremento de mortalidad en UCI de 5% o más, entre otros.

En segundo lugar, el estudio de Jacobsen et al. (70), que ampliaba la población a pacientes ingresados en planta de hospitalización, en los que se estuviera monitorizando la función renal, el RCEI estimado fue de 105.965 £ (unos 123.308 €) por cada AVAC adicional, por encima del umbral de aceptabilidad establecido. Los análisis de subgrupos se realizaron para dos poblaciones de pacientes: pacientes ingresados en UCI (RCEI: 82.079 £ (unos 95.460 €) por cada AVAC adicional) y en postoperatorio de CCV (465.544 £ [unos 541.645 €] por cada AVAC adicional). Los análisis de sensibilidad sugerían que, ante los supuestos de mayor prevalencia de IRA en la población, asumiendo un exceso de riesgo de ERC de por vida en los pacientes que desarrollan IRA durante el ingreso, o aplicando costes a largo plazo y un mayor riesgo de mortalidad adicional en los pacientes que acaban ingresando en UCI, entre otros, aumenta la probabilidad de que la prueba sea coste-efectiva.

En tercer lugar, el estudio de Brazzelli *et al*. (71) presenta unas características muy similares al de Jacobsen *et al*. (70), ya que considera una población de pacientes similar y utiliza parámetros parecidos en su modelo, tanto para la composición demográfica de la cohorte e incidencia de IRA, como para la precisión diagnóstica del biomarcador. Sin embargo, introduce cambios en la fase crónica del modelo y en la estimación de otros parámetros. El RCEI estimado fue de 101.546 £ (unos 119.219 €) por cada AVAC adicional, por encima del umbral. Se realizó un análisis en los subgrupos de pacientes ingresados en UCI (87.368 £ (unos 102.512 €) por cada AVAC adicional) y en pacientes en postoperatorio de CCV (484.944 £ [unos 568.888 €]por cada AVAC adicional). Se realizaron múltiples análisis de sensibilidad, que arrojaban resultados altamente inciertos, con un rango de RCEI muy amplio.

El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta ISPOR-AMCP-NPC. Los tres estudios resultan relevantes para la toma de decisiones en el contexto del SNS español, considerando que la población, las intervenciones, las variables de resultado y el contexto podrían ser aplicables en nuestro entorno. Los estudios resultan creíbles para la toma de decisiones puesto que no se detectaron errores fatales o críticos que pongan en cuestión la validez de los resultados. Una debilidad común de estos estudios es que no se ha encontrado información acerca de su validación, mientras que sus características en cuanto a diseño, selección de datos, análisis, información e interpretación pueden considerarse en general fuertes (Anexo 8).

Por último, se describe el estudio de impacto presupuestario, realizado por personal relacionado directa o indirectamente con la empresa bioMérieux, co-

mercializadora de la prueba NEPHROCHECK® para la plataforma diagnóstica VIDAS®. El estudio realiza una estimación de impacto presupuestario para el sistema hospitalario de Estados Unidos, modelizando el coste de la atención de 10.000 pacientes durante un año. Las principales características de este estudio se resumen en la Tabla 13. Una descripción detallada del mismo puede consultarse en el Anexo 7. El estudio concluye que el empleo de este biomarcador supondría un ahorro de unos 1.578$ (unos 1.409€) por paciente. El estudio asume que el centro hospitalario ya dispone del dispositivo Astute Meter 140® para realizar los tests y que sólo es necesario adquirir los kits para cada prueba y realizar las calibraciones de mantenimiento.

Tabla 13. Principales características del estudio de impacto presupuestario

Berdugo 2019 (72)	Población, perspectiva y horizonte temporal: - Hospital estadounidense que atiende a 10.000 pacientes/año ingresados en planta, horizonte temporal de un año Principales parámetros: - Riesgo estimado de IRA: 10% - Frecuencia de adopción del biomarcador: 50% - Eficacia diagnóstica: - IRA KDIGO-2 14%, IRA KDIGO-3 4% o Evaluación habitual + biomarcador: sin IRA 55%, IRA KDIGO-1 39%, IRA KDIGO-2 5%, IRA KDIGO-3 1%. o Incidencia de IRA en UCI: 31,7%. - Costes: día de ingreso en UCI 5.000$ (unos 4465 €), día de ingreso en planta 2.500$ (unos 2232 €), coste de reingreso 9.000$ (unos 8036 €). - Coste estimado por uso de biomarcador: 277$ (unos 247 €). - Número de tests por paciente: 2 Análisis principal: - Ahorro neto estimado de 789.104$ (unos 704.606 €) (1.578$ [unos 1.409€] por paciente evaluado).

La relevancia de este estudio para nuestro entorno podría verse limitada por las diferencias organizativas entre el sistema hospitalario estadounidense y español, además de por diferencias sociodemográficas y de empleo de los servicios de salud. El estudio resulta no creíble para la toma de decisiones por presentar una serie de debilidades que podrían ser críticas, como por ejemplo el hecho de que el estudio haya sido realizado en su totalidad por autores relacionados con la empresa comercializadora de la prueba, la falta de validación externa, además del hecho de que el modelo, aunque evalúa algunos aspectos relevantes como la incidencia de IRA, su gravedad, o costes por reingreso, en cambio no evalúa variables relevantes en el contexto de la enfermedad, como son la mortalidad o el uso de TRS, que podrían tener un impacto a considerar en el contexto de esta patología.

5.2. Aspectos organizativos

No se han encontrado estudios que valoren el impacto en los aspectos organizativos de la implementación de esta prueba en el diagnóstico precoz de la IRA. Sin embargo, dado que el uso de NEPHROCHECK® en la actualidad está autorizado en plataformas de diagnóstico habituales en los laboratorios como son los sistemas VITROS® (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA) y VIDAS® (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia), el impacto en aspectos organizativos podría ser diferente en cada centro hospitalario, en función de la plataforma diagnóstica disponible en cada uno. En cualquier caso, el entrenamiento necesario para realizar estas pruebas tendría pocas diferencias con respecto al preciso de forma habitual en el contexto de un laboratorio diagnóstico. La capacidad de cada centro para incorporar estas pruebas a su rutina habitual diferiría en función de si estas plataformas se encuentran disponibles o si es preciso adquirir equipos nuevos.

Es necesaria la capacitación profesional para la interpretación y uso de estos biomarcadores.

5.3. Aspectos éticos, legales, sociales y medioambientales

No se han encontrado estudios relacionados con aspectos éticos, sociales y legales de la implementación de esta tecnología. Sin embargo, se considera que la incorporación de estas técnicas a la práctica habitual no conlleva implicaciones éticas, sociales o legales añadidas a las habituales de la atención sanitaria y el procesamiento habitual de las pruebas diagnósticas.

No se han encontrado estudios que mencionen los aspectos medioambientales de estos biomarcadores. Sin embargo, el uso de kit diagnósticos genera residuos, principalmente plásticos y materiales desechables utilizados para la recogida y análisis de muestras. La literatura destaca la importancia de implementar prácticas sostenibles en la gestión de residuos biomédicos, como la segregación adecuada, el uso de tecnologías de tratamiento menos contaminantes (autoclave, reciclaje, incineración con recuperación de energía) y la formación del personal sanitario para minimizar riesgos ambientales (73).

6. Discusión

La IRA es un síndrome clínico de etiología diversa, caracterizado por un deterioro brusco de la función renal, que impide la eliminación de los productos nitrogenados de desecho y causa un desequilibrio hidroelectrolítico con pérdida de la homeostasis. Es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados y está asociada a un aumento de la mortalidad. La aparición de IRA está asociada asimismo a un aumento de los costes hospitalarios, que son además mayores cuanto mayor es la gravedad de la IRA.

Tradicionalmente, el diagnóstico de la IRA se basa en la medición de los valores de Crs y la diuresis, en función de los cuales se clasifica en diferentes estadios de gravedad. El tratamiento de la IRA consiste en primer lugar en abordar la causa si esta se conoce y, en cualquier caso, en aplicar una serie de medidas nefroprotectoras, dirigidas a evitar el empleo de fármacos nefrotóxicos y la optimización del balance hidroelectrolítico y hemodinámico, con la utilización de TRS en caso necesario. Las guías de práctica clínica recomiendan hacer un seguimiento protocolizado de estas medidas terapéuticas en pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA, como son los pacientes postoperatorios o con shock séptico.

La principal limitación de los biomarcadores clásicos es que su alteración refleja un daño renal que ya se ha producido, con un retraso con respecto al momento de su inicio. En el caso de la creatinina sérica, se distribuye por el agua corporal total y los cambios en su producción o eliminación pueden tardar hasta dos días en detectarse en plasma (74). Los biomarcadores TIMP-2 e IGFBP-7 son biomarcadores que informan de la detención del ciclo celular en una fase temprana, por lo que se considera que son capaces de detectar la afectación renal desde la fase de estrés renal, previa a la aparición del daño renal. Por lo tanto, podrían ser útiles no sólo en el diagnóstico de la IRA, sino en la predicción de su aparición, por lo que podrían ser útiles para la prevención de la IRA o la disminución de su gravedad si, ante un resultado positivo, se aplican medidas preventivas o mitigadoras del daño renal.

La prueba diagnóstica NEPRHOCHECK® es una técnica de inmunoensayo que detecta los biomarcadores TIMP-2 e IGFBP-7, y determina un resultado denominado puntuación AKIRISK®, que se calcula aplicando la fórmula: (TIMP-2*IGFBP-7) / 1000. Si esta puntuación AKIRISK® es >0,3, se considera que la prueba es positiva y que el paciente podría desarrollar IRA KDIGO 2-3 en las 12 horas siguientes a la evaluación.

Para analizar la efectividad de la determinación de NEPHROCHECK® para la detección precoz de IRA en pacientes adultos con enfermedad aguda, se ha

realizado una RS con el objetivo de determinar la capacidad del biomarcador para detectar la enfermedad (efectividad diagnóstica) y la capacidad del biomarcador para predecir eventos clínicos o mejorar el pronóstico de los pacientes que presentan un resultado positivo, y en los que se inician medidas nefroprotectoras como respuesta a este resultado (utilidad clínica).

Se han identificado 25 estudios de cohortes prospectivos en los que se evaluó la efectividad diagnóstica de NEPHROCHECK® para la detección de IRA. Los tres primeros estudios que se realizaron (33–35), y que son la base de la primera autorización de comercialización de la prueba, emplearon protocolos muy similares, con criterios de inclusión y exclusión que seleccionaban una población de pacientes ingresados en UCI por diversas patologías (médicas, quirúrgicas o traumatológicas) y evaluaban la capacidad del biomarcador en el diagnóstico de IRA estadio KDIGO 2-3 en las 12 horas siguientes a la realización de la prueba (33–35). En base a estos estudios, se estableció el valor de puntuación de AKIRISK® > 0,3 como punto de corte para predecir la aparición de IRA KDIGO estadio 2-3 en las 12 horas siguientes a la evaluación.

En los años posteriores, NEPHROCHECK® ha sido valorado en multitud de estudios. Algunos, al igual que los primeros, evaluaban también el rendimiento de la prueba en pacientes ingresados en UCI. En otros casos, o bien se han evaluado poblaciones de pacientes mixtas (incluyendo pacientes de UCI y otros tipos de hospitalización) (40,45,48,49,51), o bien se han estudiado grupos concretos, como son los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, que presentan riesgo de desarrollar IRA durante el periodo postoperatorio (36–39,42–44,50,52–55,58,59). En cuanto a la variable principal del estudio, en algunos casos se ha evaluado la capacidad de diagnosticar IRA estadio KDIGO 2-3, como en los estudios iniciales (33–35,37,39,40,50,54,56), mientras que en la mayoría de los estudios los autores han optado por evaluar la capacidad del biomarcador para predecir la IRA en cualquier estadio (36,38,41–49,51–53,55,57–59). De los 25 estudios seleccionados, 16 optan por esta segunda opción. El tamaño muestral de los estudios varió ampliamente, entre los 48 y 719 sujetos, y la edad media superó en la mayoría de los estudios los 65 años. La frecuencia de eventos, siendo esta la ocurrencia de IRA de cualquier grado o de estadio KDIGO 2-3 fue muy variable, oscilando entre el 10 y el 64,6%.

El punto de corte de la puntuación AKIRISK®, de acuerdo con la documentación de autorización, es de 0,3. Sin embargo, en muchos de los estudios realizados se exploraban y proponían puntos de corte diferentes, con la intención de mejorar la capacidad predictora de la prueba. Para el presente análisis se han seleccionado los datos que aportan información acorde con la autorización de comercialización, aunque destaca el hecho de que, diez años después de su autorización, numerosos estudios propongan diferentes puntos de corte, con el objetivo de optimizar el rendimiento diagnóstico del test en distintas poblaciones.

La propuesta de utilizar diferentes puntos de corte por parte de diferentes grupos de investigación es también uno de los motivos por el que se excluyeron las RS identificadas en la búsqueda bibliográfica como base de una actualización, dado que se agrupaban estudios que empleaban puntos de corte diferentes.

En los tres estudios iniciales de rendimiento diagnóstico (33–35), la sensibilidad osciló entre el 89-92% y la especificidad entre 46-61%, lo que muestra que se seleccionó un punto de corte que primaba la sensibilidad de forma notable. Al utilizarse la prueba en diferentes poblaciones de pacientes y con diversos objetivos, la variabilidad de la sensibilidad y la especificidad en los estudios individuales se amplió, siendo el rango de la sensibilidad de 35-92% y el de especificidad de 35-94%.

El MA refleja esta variabilidad, estimando una sensibilidad combinada del biomarcador de 64% (IC 95% 53; 74) y una especificidad de 71% (IC 95% 64; 78), lo que sugiere que la prueba tiene un rendimiento diagnóstico bajo (DOR de 4,39 [IC 95% 2,49; 7,73], con capacidad regular para confirmar la enfermedad (RV+ 2,23 [IC 95% 1,67; 2,98]), y mala para descartarla (RV- 0,51 [IC 95% 0,38; 0,69]). La heterogeneidad según el estadístico I^2 fue muy elevada tanto para la sensibilidad como para la especificidad (92% y 93%, respectivamente).

Para explorar las causas de esta heterogeneidad, se realizaron varios análisis de subgrupos: según la variable principal de los estudios, la población de pacientes estudiada, o según ambos parámetros cuando el número de estudios fue suficiente para realizar el análisis. Estos análisis no permitieron identificar un origen único para esta heterogeneidad, que se mostró elevada en estos análisis, ofreciendo el biomarcador una capacidad discriminatoria limitada para diagnosticar la enfermedad.

Los resultados del metaanálisis muestran que los parámetros de sensibilidad y especificidad son bastante variables, incluso en los análisis de subgrupos de estudios que agrupan pacientes con patologías similares. Una de las causas de esta heterogeneidad puede ser debido a que, a pesar de que varios estudios proponen criterios de inclusión similares, la frecuencia de eventos que se observa difiere de manera importante entre los estudios. Así, por ejemplo, en los estudios que investigan poblaciones en postoperatorio de CCV, la frecuencia de eventos varía entre un 23 y un 52% en aquellos que diagnostican IRA de cualquier estadio, y entre un 10 y un 37% en los que diagnostican IRA estadio KDIGO 2-3. Esta variabilidad podría reflejar diferencias en las características de las poblaciones analizadas, a pesar de que en principio se plateen como similares.

La calidad de los estudios, evaluada mediante la herramienta QUADAS-2, mostró un riesgo de sesgo global bajo, siendo el dominio de la prueba índice el

que presentaba mayores riesgos de sesgo debido a que en algunos estudios no está descrito si el personal que realizaba las pruebas estaba cegado a los resultados de la prueba de referencia, y también debido a que con frecuencia el punto de corte presentado como principal en el estudio se propone de forma posterior a la realización del análisis, siendo el punto de corte autorizado una de las múltiples posibilidades investigadas. Esto puede sobredimensionar la capacidad diagnóstica de la prueba y aleja el uso del biomarcador de la práctica clínica. La aplicabilidad de los resultados se consideró elevada en todos los estudios.

En cuanto a la utilidad clínica del biomarcador para predecir la ocurrencia de eventos clínicos relevantes, como la muerte o la necesidad de TRS, la revisión identificó un estudio prospectivo no comparativo realizado en pacientes quemados ingresados en UCI (60), en el que se comparaba el rendimiento en la predicción de estos eventos de NEPHROCHECK® frente a las evaluaciones habituales. Un análisis de regresión logística reveló que los valores de AKIRISK® tenían menor capacidad predictiva que otros parámetros de uso habitual, como los valores de Crs o el área de superficie corporal total afectada.

Cuatro de los estudios incluidos en el metaanálisis de efectividad diagnóstica incluían entre sus variables secundarias la ocurrencia de eventos clínicos (41,55,56,59), como la gravedad de la IRA, la necesidad de TRS, la ocurrencia de eventos MAKE, el tiempo de estancia hospitalaria o en UCI, y la mortalidad. En dos de estos estudios los clínicos al cuidado del paciente estaban ciegos al resultado del biomarcador (41,57), o bien no lo especifica (56,59), pero por el diseño del estudio lo más probable es que también desconocieran el resultado del test. Por lo tanto, no se podría considerar que el resultado del test influyera en la toma de decisiones de tratamiento, y por lo tanto estos estudios investigan la capacidad el test de predecir eventos, pero no de evitarlos. Estos estudios muestran que en algunos casos un resultado positivo del biomarcador está relacionado con un aumento de la gravedad de la enfermedad, la necesidad de TRS, la mortalidad, o una combinación de estos eventos.

Se identificaron además tres estudios (61,62,66) que evalúan la capacidad del test para mejorar el pronóstico de aquellos pacientes en los que, ante un resultado positivo, se inician medidas terapéuticas con el objetivo de evitar la aparición de IRA o disminuir su gravedad. Los tres estudios identificados están realizados por grupos de investigadores que previamente habían realizado estudios sobre la efectividad diagnóstica del test, y emplean su experiencia previa para diseñar estos estudios que evalúan la utilidad clínica de su implementación.

Los tres estudios son similares en su planteamiento, ya que son estudios

prospectivos, comparados con cuidados habituales, en los que se aleatoriza a pacientes con un resultado AKIRISK® positivo a seguir el protocolo de cuidados habitual o a seguir un protocolo específico de cuidados renales, en ocasiones con participación del servicio de nefrología. Debido a la naturaleza de la intervención, en ninguno de los tres casos el estudio fue ciego.

El primer estudio, realizado por Meersch *et al*. (61), estudia a pacientes en postoperatorio de CCV y se basa en datos de su estudio previo (36), realizado en una población similar, para el planteamiento estadístico. El análisis principal, realizado en la población por intención de tratar, mostró una menor incidencia de IRA de cualquier estadio en las primeras 72 horas tras la cirugía, siendo de un 55% en el grupo de intervención específica de cuidados renales y de un 71% en el grupo de cuidados habituales. Otras variables clínicas secundarias, como la necesidad de TRS o la disfunción renal persistente, en cambio, fueron mayores en el grupo de intervención. En el grupo de intervención de observó mayor empleo de dobutamina, lo que tiene relación directa con el protocolo específico de cuidados renales, pero no se observaron efectos adversos relacionados.

Los otros dos estudios, realizados por Gocze *et al*. (62) y Schanz *et al*. (66) fueron detenidos por futilidad en un análisis intermedio. El estudio de Gozce *et al.* (62) se realizó en una población de pacientes postoperatorios de cirugía mayor no cardiaca. Los autores describen que el estudio se detuvo cuando se habían analizado 56 pacientes, dado que un análisis intermedio reveló que no se alcanzarían los objetivos propuestos. No se describe si este análisis estaba preespecificado o cuales eran las condiciones de parada. El artículo publicado incluye los datos de 121 de los 125 pacientes que habían sido reclutados cuando se dio por terminado el estudio. Los resultados muestras que presentaron IRA de cualquier grado el 31,7% de los pacientes del grupo de intervención y el 47,5% de pacientes del grupo control, siendo esta diferencia no significativa. El mismo grupo de trabajo ha planteado un nuevo estudio multicéntrico para seguir explorando la utilidad de esta intervención, del que está publicado el protocolo (75).

Por último, el estudio de Schanz *et al.* (66) se planteó en pacientes ingresados en Urgencias que precisaban ingreso hospitalario. Este estudio fue detenido por futilidad en un análisis intermedio con criterios de parada preespecificados. Se describen los resultados de este análisis intermedio, en el que la incidencia de IRA de estadio 2-3 fue similar en ambos grupos (32,1% en el grupo de intervención y 33,3% en el control). Uno de los aspectos discutibles en el planteamiento de este estudio es que, entre las asunciones que se realizan para calcular el tamaño muestral, proponen que la incidencia estimada de IRA en el grupo control será de un 40% y en el de intervención del 20%. Para hacer esta estimación de

una incidencia del 40% en el grupo control se basan en los datos del estudio de Kashani *et al*.(33), que valoraba a pacientes ingresados en UCI. Sin embargo, la incidencia de IRA en pacientes de Urgencias que precisan ingreso hospitalario puede ser mucho menor. Esto puede comprobarse en otro estudio realizado por el mismo grupo de investigadores de Schanz *et al*. (66), el estudio de Kimmel *et al*. (40), que está incluido en la revisión de eficacia diagnóstica, se observó que la incidencia de IRA en esta población de pacientes fue de un 15,4%. El empleo estas cifras que sobreestiman la incidencia de la enfermedad pudo haber influido en el cálculo del tamaño muestral y disminuido las posibilidades del estudio de detectar una diferencia entre los grupos.

Una dificultad que tienen en común todos estos estudios en los que se investiga la utilidad de poner en marcha un protocolo de medidas nefroprotectoras en pacientes en riesgo de IRA es que muchas de estas medidas, como la optimización del balance hidroelectrolítico, del control de la tensión arterial, la optimización del control glucémico, la evitación de fármacos nefrotóxicos, etc., son medidas que se emplean en el cuidado habitual de los pacientes, aunque sea de forma no protocolizada, por lo que detectar diferencias en la evolución de ambos grupos de pacientes puede verse limitada hasta cierto punto.

En cuanto a los estudios de evaluación económica, la revisión bibliográfica identificó tres evaluaciones económicas completas y una estimación de impacto presupuestario. Las tres evaluaciones económicas completas están realizadas en el Reino Unido, en el contexto de los informes de trabajo que realizan sus agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. El primero de estos estudios, realizado para una población de pacientes adultos ingresados en UCI, sirve como base a los dos que se realizan posteriormente, uno en población de pacientes ingresados en planta de hospitalización y tienen riesgo de desarrollar IRA, y otro en pacientes hospitalizados que presentan riesgo de IRA y podrían ser candidatos a ingresar en UCI. Los tres estudios están realizados desde la perspectiva del SNS. Aunque alguno de ellos se propone analizar también la perspectiva de servicios sociales, los autores no encuentran datos disponibles para realizar estimaciones. Para un umbral de efectividad de 20.000 £ / AVAC adicional, el estudio de Hall *et al.* (69) encuentra que el empleo de NEPHROCHECK® sería coste-efectivo en una población de pacientes ingresados en UCI, mientras que los dos estudios que modelizan el cuidado de pacientes ingresados en planta (70,71) superan ampliamente este umbral.

Los resultados de estos estudios, realizados para una modelización de una población europea con un sistema de salud semejante al SNS español, podrían considerarse de relevancia, y sus resultados creíbles para la toma de decisiones para nuestro contexto. Tan sólo cabría destacar que, en el modelo de Hall *et al*.

(69), que modeliza una población de pacientes de UCI y resulta coste-efectivo, se considera que la prueba tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 49%. Para una población de pacientes de UCI, el MA realizado para el presente informe estimaba que la sensibilidad de la prueba es de un 81% y la especificidad de un 49%.Otro aspecto que diferiría con respecto a la práctica habitual es que en todos ellos se asumió que la prueba se realizaría mediante el dispositivo Astute Meter 140®, que debería ser adquirido específicamente para la realización del test NEPRHOCHECK®, mientras que actualmente esta prueba se realizaría en una plataforma de diagnóstico VITROS® o VIDAS®, que son sistemas de inmunodiagnóstico empleados para una variedad de pruebas diagnósticas y en algunos casos ya podrían formar parte del equipo de trabajo de un centro hospitalario.

Por último, el informe de impacto presupuestario, financiado por bioMérieux, empresa comercializadora de la prueba, estima que el empleo de este biomarcador en un entorno hospitalario en un Estados Unidos supondría un ahorro de 1.578$ (unos 1.409€) por paciente. La aplicabilidad de este estudio a nuestro entorno se ve limitada por los conflictos de interés de los autores y las diferencias existentes entre nuestro sistema hospitalario y el estadounidense.

7. Conclusiones

Se realizó una revisión sistemática que permitió identificar 25 estudios que evaluaban la efectividad diagnóstica del biomarcador NEPHROCHECK® para detectar la aparición de IRA, con respecto al diagnóstico mediante biomarcadores tradicionales. NEPHROCHECK® ha mostrado una sensibilidad de 64% y una especificidad del 71% para detectar IRA de cualquier grado cuando se emplea en poblaciones de pacientes adultos atendidos en diversos servicios hospitalarios por patología aguda. Cuando se emplea para detectar IRA de estadio KDIGO 2-3, la sensibilidad y especificidad de la prueba son de 71% y 59%, respectivamente. La capacidad discriminatoria del biomarcador es limitada y la heterogeneidad de los resultados elevada, ya se estime de forma global o por subgrupos. La limitada capacidad discriminatoria del biomarcador puede estar condicionada por la falta de equilibrio entre la sensibilidad y especificidad de la prueba para el punto de corte autorizado.

En cuanto a la utilidad clínica, los resultados sugieren que el uso de NEPHROCHECK® podría disminuir la incidencia de IRA en pacientes en postoperatorios de CCV. Sin embargo, serían necesarios más estudios que confirmaran este resultado, y se ampliara la población estudiada.

8. Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- Lourdes Rodriguez Rojas: Diseño del estudio, búsqueda, selección, análisis y redacción.
- Esther Elena García Carpintero: Selección y redacción.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

9. Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores internos y externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Los revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Referencias

1. Gaínza de los Ríos FJ, Liaño García F. Guías SEN: Actuación en el fracaso renal agudo. Nefrología. 1 de junio de 2007;27:1-257.

2. Gaínza de los Ríos FJ. Insuficiencia Renal Aguda. En: Nefrología al día [Internet]. 2024 [citado 4 de junio de 2025]. Disponible en: http://www.nefrologiaaldia.org/317

3. United States Renal Data System. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Chapter 5: Acute Kidney Injury. American Journal of Kidney Diseases. 1 de marzo de 2019;73(3):S99-124.

4. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Grupo de trabajo «Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI. Estudio FRAMI». [Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI]. Med Intensiva. 2006;30(6):260-7.

5. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. agosto de 2015;41(8):1411-23.

6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol. noviembre de 2005;16(11):3365-70.

7. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. Ann Surg. junio de 2015;261(6):1207-14.

8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8(4):R204-12.

9. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. Intensive Care Med. 1 de marzo de 2007;33(3):409-13.

10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care. 1 de marzo de 2007;11(2):R31.

11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter. 2012;Suppl.(2):1-138.

12. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. JAMA Netw Open. 1 de octubre de 2020;3(10):e2019209.

13. Kidney Health Initiative. Roadmap for Accelerating the Development of Biomarkers for Acute Kidney Injury [Internet]. 2022 [citado 4 de junio de 2025]. Disponible en: https://khi.asn-online.org/uploads/KHI_Roadmap_for_Accelerating_the_Development_of_Biomarkers_for_AKI_April2022.pdf

14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. enero de 2008;36(1):296-327.

15. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. En: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet] [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2009 [citado 18 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK76605/

16. bioMérieux Website [Internet]. [citado 4 de junio de 2025]. VIDAS® NEPHROCHECK® [TIMP-2 • IGFBP-7]. Disponible en: https://www.biomerieux.com/us/en/our-offer/clinical-products/vidas-nephrocheck.html

17. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. enero de 2015;10(1):147.

18. The Food and Drug Administration. Evaluation of automatic class III designation for Nephrocheck®Test System. 2014.

19. The Food and Drug Administration. 510(k) Substantial equivalence determination decision summary assay only template. 510(k) number k171482. 2014.

20. bioMérieux. bioMérieux Website. [citado 4 de junio de 2025]. bioMérieux reinforces its offering of High Medical Value immunoassay biomarkers with the acquisition of Astute Medical. Disponible en: https://www.biomerieux.com/corp/en/journalists/press-releases/biomerieux-reinforces-its-offering-high-medical-value-immunoassay-biomarkers-acquisition-astute.html

21. newswise. newswise website. [citado 25 de marzo de 2025]. Ortho Clinical Diagnostics VITROS® NEPHROCHECK® Test for Prediction of Acute Kidney Injury Cleared, Available in Europe | Newswise. Disponible en: https://www.newswise.com/articles/ortho-clinical-diagnostics-vitros®-nephrocheck®-test-for-prediction-of-acute-kidney-injury-cleared,-available-in-europe

22. Biomérieux. bioMérieux Website. 2021 [citado 15 de julio de 2024]. bioMérieux announces the CE marking of NEPHROCHECK® test on VIDAS®. Disponible en: https://www.biomerieux.com/corp/en/journalists/press-releases/biomerieux-announces-ce-marking-nephrocheckr-test-vidasr.html

23. The Food and Drug Administration. VIDAS® NEPHROCHECK(R) FDA letter.

24. bioMérieux. bioMérieux Website. [citado 4 de junio de 2025]. VIDAS® NEPRHOCHECK®. Disponible en: https://www.biomerieux.com/corp/en/our-offer/clinical-products/vidas-nephrocheck.html

25. bioMérieux. VIDAS® NEPRHOCHECK® Package insert [Internet]. [citado 4 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.biomerieux.com/content/dam/biomerieux-com/03----our-offer/clinical/in-hospital--in-lab/products/vidas-nephrocheck/documents/vidasr_nephrocheckr_package_insert_us_-_057209-01_-_en_-_421172-01.pdf.coredownload.pdf

26. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. Evidencia, Actualización en la Práctica Ambulatoria. 2015;18(1).

27. Higgins JPT, Sterne JCA, Savovic J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;10(Suppl 1):29-31.

28. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. ANZ Journal of Surgery. 2003;73(9):712-6.

29. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. marzo de 2014;17(2):174-82.

30. GRADE handbook [Internet]. [citado 7 de julio de 2025]. Disponible en: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html

31. Plana MN, Arevalo-Rodriguez I, Fernández-García S, Soto J, Fabregate M, Pérez T, et al. Meta-DiSc 2.0: a web application for meta-analysis of diagnostic test accuracy data. BMC Med Res Methodol. 28 de noviembre de 2022;22(1):306.

32. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [citado 1 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.r-project.org/

33. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Critical care (London, England). 2013;17(1):R25.

34. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014;189(8):932-9.

35. Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. Nephrology, dialysis, transplantation. 2014;29(11):2054-2061.

36. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. PloS one. 2014;9(3):e93460.

37. Pilarczyk K, Edayadiyil-Dudasova M, Wendt D, Demircioglu E, Benedik J, Dohle DS, et al. Urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery. Annals of Intensive Care. 2015;5(1):1-11.

38. Wetz AJ, Richardt EM, Wand S, Kunze N, Schotola H, Quintel M, et al. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? Crit Care. 6 de enero de 2015;19(1):3.

39. Dusse F, Edayadiyil-Dudasova M, Thielmann M, Wendt D, Kahlert P, Demircioglu E, et al. Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers. BMC anesthesiology. 2016;16:76.

40. Kimmel M, Shi J, Latus J, Wasser C, Kitterer D, Braun N, et al. Association of Renal Stress/Damage and Filtration Biomarkers with Subsequent AKI during Hospitalization among Patients Presenting to the Emergency Department. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2016;11(6):938-46.

41. Cuartero M, Ballús J, Sabater J, Pérez X, Nin N, Ordonez-Llanos J, et al. Cell-cycle arrest biomarkers in urine to predict acute kidney injury in septic and non-septic critically ill patients. Annals of Intensive Care [Internet]. 2017;7(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618209634&from=export http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0317-y

42. Finge T, Bertran S, Roger C, C, ela D, Pereira B, et al. Interest of Urinary [TIMP-2] x [IGFBP-7] for Predicting the Occurrence of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Gray Zone Approach. Anesthesia and analgesia. 2017;125(3):762-9.

43. Oezkur M, Magyar A, Thomas P, Stork T, Schneider R, Bening C, et al. TIMP-2*IGFBP7 (Nephrocheck®) Measurements at Intensive Care Unit Admission After Cardiac Surgery are Predictive for Acute Kidney Injury Within 48 Hours. Kidney and Blood Pressure Research. 27 de julio de 2017;42(3):456-67.

44. Wang Y, Zou Z, Jin J, Teng J, Xu J, Shen B, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery. BMC nephrology. 2017;18(1):177.

45. Adler C, Heller T, Schregel F, Hagmann H, Hellmich M, Adler J, et al. TIMP-2/IGFBP7 predicts acute kidney injury in out-of-hospital cardiac arrest survivors. Critical care (London, England). 2018;22(1):126.

46. Di Leo L, Nalesso F, Garzotto F, Xie Y, Yang B, Virzi GM, et al. Predicting Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients: The Role of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 Biomarkers. Blood purification. 2018;45(1):270-7.

47. Xie Y, Ankawi G, Yang B, Garzotto F, Passannante A, Breglia A, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) * IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury. Kidney international. 2019;95(6):1486-93.

48. Yang B, Xie Y, Garzotto F, Ankawi G, Passannante A, Brendolan A, et al. Influence of patients' clinical features at intensive care unit admission on performance of cell cycle arrest biomarkers in predicting acute kidney injury. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2020;59(2):333-42.

49. Hodgson LE, Venn RM, Short S, Roderick PJ, Hargreaves D, Selby N, et al. Improving clinical prediction rules in acute kidney injury with the use of biomarkers of cell cycle arrest: a pilot study. Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals. 2019;24(1):23-8.

50. Grieshaber P, Moller S, Arneth B, Roth P, Niemann B, Renz H, et al. Predicting Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury Using a Combination of Clinical Risk Scores and Urinary Biomarkers. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2020;68(5):389-400.

51. Hatton GE, Wang YW, Isbell KD, Finkel KW, Kao LS, Wade CE. Urinary cell cycle arrest proteins urinary tissue inhibitor of metalloprotease 2 and insulin-like growth factor binding protein 7 predict acute kidney injury after severe trauma: A prospective observational study. The journal of trauma and acute care surgery. 2020;89(4):761-7.

52. Lakhal K, Bigot-Corbel E, Sacchetto E, Chabrun F, Senage T, Figueres L, et al. Early recognition of cardiac surgery-associated acute kidney injury: lack of added value of TIMP2 IGFBP7 over short-term changes in creatinine (an observational pilot study). BMC Anesthesiology. 13 de octubre de 2021;21(1):244.

53. Waskowski J, Pfortmueller CA, Schenk N, Buehlmann R, Schmidli J, Erdoes G, et al. (TIMP2) x (IGFBP7) as early renal biomarker for the prediction of acute kidney injury in aortic surgery (TIGER). A single center observational study. PloS one. 2021;16(1):e0244658.

54. Alam A, Jamil AK, Van Zyl JS, Medel-Martinez H, Bottiglieri T, Wasek B, et al. Urinary Cell-Cycle Arrest Biomarkers as Early Predictors of Acute Kidney Injury After Ventricular Assist Device Implantation or Cardiac Transplantation. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2022;36(8):2303-12.

55. Irqsusi M, Beckers J, Wiesmann T, Talipov I, Ramzan R, Rastan AJ, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP-7 protein levels as early predictors of acute kidney injury after cardiac surgery. Journal of cardiac surgery. 2022;37(4):717-24.

56. Naorungroj T, Yanase F, Bittar I, Eastwood G, Bellomo R. The relationship between Nephrocheck R test values, outcomes, and urinary output in critically ill patients at risk of acute kidney injury. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2022;66(10):1219-27.

57. Yang HS, Hur M, Lee KR, Kim H, Kim HY, Kim JW, et al. Biomarker Rule-in or Rule-out in Patients With Acute Diseases for Validation of Acute Kidney Injury in the Emergency Department (BRAVA): A Multicenter Study Evaluating Urinary TIMP-2/IGFBP7. Annals of laboratory medicine. 2022;42(2):178-87.

58. Yu PJ, Rodriguez G, Cassiere H, Bocchieri K, Hirsch JS, Chang TY, et al. Use of TIMP-2 and IGFBP-7 for prediction of postoperative acute kidney injury after cardiac surgery. Clinical nephrology. 2022;98(6):288-95.

59. Xie Y, Guo Q, Yang B, Xie P, Zhang J, Lu W, et al. Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2.IGF-Binding Protein 7 for the Prediction of Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery. Cardiorenal medicine. 2024;14(1):251-60.

60. Suresh MR, Rizzo JA, Sosnov JA, Stacey WN, Howard JT, Tercero JR, et al. Assessing the NephroCheck® test system in predicting the risk of death or dialysis in burn patients. Journal of Burn Care and Research. 2020;41(3):633-9.

61. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. Intensive Care Med. 1 de noviembre de 2017;43(11):1551-61.

62. Gocze I, Jauch D, Gotz M, Kennedy P, Jung B, Zeman F, et al. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: the Prospective Randomized BigpAK Study. Annals of surgery. 2018;267(6):1013-1020.

63. Gocze I, Koch M, Renner P, Zeman F, Graf BM, Dahlke MH, et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. PloS one. 2015;10(3):e0120863.

64. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AYJ, Jorgensen M, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. The Lancet. 24 de mayo de 2014;383(9931):1814-23.

65. Balasubramanian G, Al-Aly Z, Moiz A, Rauchman M, Zhang Z, Gopalakrishnan R, et al. Early Nephrologist Involvement in Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Pilot Study. American Journal of Kidney Diseases. 1 de febrero de 2011;57(2):228-34.

66. Schanz M, Wasser C, Allgaeuer S, Schricker S, Dippon J, Alscher MD, et al. Urinary [TIMP-2]·[IGFBP7]-guided randomized controlled intervention trial to prevent acute kidney injury in the emergency department. Nephrology Dialysis Transplantation. 1 de noviembre de 2019;34(11):1902-9.

67. Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified Estimates of the Probability of Death After Burn Injuries: Extending and Updating the Baux Score. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. marzo de 2010;68(3):690.

68. Billings FT, Shaw AD. Clinical trial endpoints in acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2014;127(1-4):89-93.

69. Hall PS, Mitchell ED, Smith AF, Cairns DA, Messenger M, Hutchinson M, et al. The future for diagnostic tests of acute kidney injury in critical care: evidence synthesis, care pathway analysis and research prioritisation. Health technology assessment (Winchester, England). 2018;22(32):1-274.

70. Jacobsen E, Sawhney S, Brazzelli M, Aucott L, Scotl, Graham, et al. Cost-effectiveness and value of information analysis of NephroCheck and NGAL tests compared to standard care for the diagnosis of acute kidney injury. BMC nephrology. 2021;22(1):399.

71. Brazzelli M, Aucott D L, Aceves-Martins M, Robertson C, Jacobsen E, Imamura M, et al. Biomarkers for assessing acute kidney injury for people who are being considered for admission to critical care: A systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment. 2022;26(7):i-285.

72. Berdugo MA, Kirson NY, Zimmer L, Beyhaghi H, Toback S, Scarpati LM, et al. Economic and clinical benefits of early identification of acute kidney injury using a urinary biomarker. Journal of medical economics. 2019;22(12):1281-9.

73. Hamed AEM, Sefouhi L, Ibrahim MIT, Attia AS, Barakat AM, Elsayed EE. From knowledge to impact: revolutionizing nursing practices in biomedical waste management for sustainable healthcare excellence. BMC Nursing. 29 de abril de 2025;24(1):469.

74. Tai Q, Yi H, Wei X, Xie W, Zeng O, Zheng D, et al. The Accuracy of Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the Diagnosis of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of intensive care medicine. 2020;35(10):1013-25.

75. von Groote T, Meersch M, Romagnoli S, Ostermann M, Ripollés-Melchor J, Schneider AG, et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery (BigpAK-2 trial): study protocol for an international, prospective, randomised controlled multicentre trial. BMJ Open. 27 de marzo de 2023;13(3):e070240.

Anexos

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Ovid MEDLINE(R) (Fecha de la búsqueda: 24/07/2024)		
Nº	**Pregunta**	**Resultados**
#1	Acute Kidney Injury/	57270
#2	(tissue adj1 inhibitor adj2 metalloproteinase 2).ti,ab,kw.	946
#3	(insulin-like adj1 growth adj1 factor adj1 binding adj1 protein 7).ti,ab,kw.	430
#4	igfbp-7.ti,ab,kw.	164
#5	igfbp7.ti,ab,kw.	682
#6	nephrocheck.ti,ab,kw.	64
#7	(acute adj1 kidney adj1 (injury or failure)).ti,ab,kw.	41346
#8	AKI.ti,ab,kw.	23943
#9	1 or 7 or 8	76171
#10	(tissue adj1 inhibitor adj2 metalloproteinase - 2).ti,ab,kw.	946
#11	TIMP-2.ti,ab,kw.	4759
#12	2 or 10 or 11	5150
#13	(igf-binding adj1 protein 7).ti,ab,kw.	21
#14	3 or 4 or 5 or 13	889
#15	12 and 14	246
#16	6 or 15	276
#17	9 and 16	259
#18	limit 17 to humans	205

EMBASE (Fecha de la búsqueda: 24/07/2024)		
Nº	**Pregunta**	**Resultados**
#1	acute kidney failure'/exp	137432
#2	(acute NEAR/1 kidney NEAR/1 (failure OR injury)):ti,ab,kw	74357
#3	aki:ti,ab,kw	45984
#4	(tissue NEAR/1 inhibitor NEAR/2 metalloproteinase NEAR/1 2):ti,ab,kw	1142
#5	(tissue NEAR/1 inhibitor NEAR/2 'metalloproteinase 2'):ti,ab,kw	1141
#6	timp 2':ti,ab,kw	6120
#7	'insulin like' NEAR/1 growth NEAR/1 factor NEAR/1 binding NEAR/1 protein NEAR/1 7):ti,ab,kw	678
#8	'igf binding' NEAR/1 protein NEAR/1 7):ti,ab,kw	32
#9	igfbp 7':ti,ab,kw	303
#10	igfbp7:ti,ab,kw	1345
#11	nephrocheck:ti,ab,kw	144
#12	#1 OR #2 OR #3	157456
#13	#4 OR #5 OR #6	6543
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1436
#15	#13 AND #14	462
#16	#11 OR #15	508
#17	#12 AND #16	477
#18	#12 AND #16 AND [humans]/lim	457

Cochrane (Fecha de la búsqueda: 24/07/204)		
Nº	**Pregunta**	**Resultados**
#1	MeSH descriptor: [Acute Kidney Injury] explode all trees	2402
#2	(acute NEAR/1 kidney NEAR/1 (failure OR injury)):ti,ab,kw	6498
#3	aki:ti,ab,kw	2574
#4	(tissue NEAR/1 inhibitor NEAR/2 metalloproteinase NEAR/1 2):ti,ab,kw	89
#5	(tissue NEAR/1 inhibitor NEAR/2 'metalloproteinase 2'):ti,ab,kw	247
#6	'timp 2':ti,ab,kw	473
#7	('insulin like' NEAR/1 growth NEAR/1 factor NEAR/1 binding NEAR/1 protein NEAR/1 7):ti,ab,kw	58
#8	('igf binding' NEAR/1 protein NEAR/1 7):ti,ab,kw	3
#9	'igfbp 7':ti,ab,kw	392
#10	igfbp7:ti,ab,kw	89
#11	nephrocheck:ti,ab,kw	19
#12	#1 OR #2 OR #3	6917
#13	#4 OR #5 OR #6	543
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10	484
#15	#13 AND #14	67
#16	#11 OR #15	74
#17	#12 AND #16	59

ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos

No.	Estudio	Motivo de exclusión
1	Bell M, Larsson A, Venge P, Bellomo R, Mårtensson J. Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. Dis Markers. 2015;2015:158658. doi: 10.1155/2015/158658. Epub 2015 Mar 18.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
2	Gocze I, Koch M, Renner P, Zeman F, Graf BM, Dahlke MH, Nerlich M, Schlitt HJ, Kellum JA, Bein T. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. PLoS One. 2015 Mar 23;10(3):e0120863. doi: 10.1371/journal.pone.0120863.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
3	Beitland S, Waldum-Grevbo BE, Nakstad ER, Berg JP, Trøseid AS, Brusletto BS, Brunborg C, Andersen GØ, Sunde K. Urine biomarkers give early prediction of acute kidney injury and outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Crit Care. 2016 Oct 5;20(1):314. doi: 10.1186/s13054-016-1503-2.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
4	Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, Bihorac A, Al-Khafaji A, Kashani K, Lissauer M, Shi J, Walker MG, Kellum JA; Sapphire Topaz investigators. TIMP2•IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. J Trauma Acute Care Surg. 2016 Feb;80(2):243-9. doi: 10.1097/TA.0000000000000912.	Análisis de subgrupos de un estudio previamente publicado.
5	Honore PM, Nguyen HB, Gong M, Chawla LS, Bagshaw SM, Artigas A, Shi J, Joannes-Boyau O, Vincent JL, Kellum JA; Sapphire and Topaz Investigators. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis. Crit Care Med. 2016 Oct;44(10):1851-60. doi: 10.1097/CCM.0000000000001827.	Análisis de subgrupos de un estudio previamente publicado.
6	Kimmel M, Shi J, Wasser C, Biegger D, Alscher MD, Schanz MB. Urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] - Novel Biomarkers to Predict Acute Kidney Injury. Am J Nephrol. 2016;43(5):375-82. doi: 10.1159/000446451.	Comparador distinto de práctica habitual.
7	Daubin D, Cristol JP, Dupuy AM, Kuster N, Besnard N, Platon L, Buzançais A, Brunot V, Garnier F, Jonquet O, Klouche K. Urinary Biomarkers IGFBP7 and TIMP-2 for the Diagnostic Assessment of Transient and Persistent Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. PLoS One. 2017 Jan 13;12(1):e0169674. doi: 10.1371/journal.pone.0169674.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
8	Jia HM, Huang LF, Zheng Y, Li WX. Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: a meta-analysis. Crit Care. 2017 Mar 25;21(1):77. doi: 10.1186/s13054-017-1660-y.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
9	Jia HM, Huang LF, Zheng Y, Li WX. Prognostic value of cell cycle arrest biomarkers in patients at high risk for acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. Nephrology (Carlton). 2017 Nov;22(11):831-837. doi: 10.1111/nep.13095.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.

No.	Estudio	Motivo de exclusión
10	Liu C, Lu X, Mao Z, Kang H, Liu H, Pan L, Hu J, Wang L, Zhou F. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Jul;96(27):e7484. doi: 10.1097/MD.0000000000007484.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
11	Mayer T, Bolliger D, Scholz M, Reuthebuch O, Gregor M, Meier P, Grapow M, Seeberger MD, Fassl J. Urine Biomarkers of Tubular Renal Cell Damage for the Prediction of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery-A Pilot Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Dec;31(6):2072-2079. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.024.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
12	Schanz M, Shi J, Wasser C, Alscher MD, Kimmel M. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. Clin Cardiol. 2017 Jul;40(7):485-491. doi: 10.1002/clc.22683.	Análisis de subgrupos de un estudio previamente publicado.
13	Song Z, Ma Z, Qu K, Liu S, Niu W, Lin T. Diagnostic prediction of urinary [TIMP-2] x [IGFBP7] for acute kidney injury: A meta-analysis exploring detection time and cutoff levels. Oncotarget. 2017 Oct 13;8(59):100631-100639. doi: 10.18632/oncotarget.21903.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
14	Su Y, Gong Z, Wu Y, Tian Y, Liao X. Diagnostic Value of Urine Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. PLoS One. 2017 Jan 20;12(1):e0170214. doi: 10.1371/journal.pone.0170214.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
15	Gayat E, Touchard C, Hollinger A, Vieillard-Baron A, Mebazaa A, Legrand M; FROG ICU study investigators. Back-to-back comparison of penKID with NephroCheck® to predict acute kidney injury at admission in intensive care unit: a brief report. Crit Care. 2018 Jan 29;22(1):24. doi: 10.1186/s13054-018-1945-9.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
16	Ostermann M, McCullough PA, Forni LG, Bagshaw SM, Joannidis M, Shi J, Kashani K, Honore PM, Chawla LS, Kellum JA; all SAPPHIRE Investigators. Kinetics of Urinary Cell Cycle Arrest Markers for Acute Kidney Injury Following Exposure to Potential Renal Insults. Crit Care Med. 2018 Mar;46(3):375-383. doi: 10.1097/CCM.0000000000002847.	Análisis de subgrupos de un estudio previamente publicado.
17	Su LJ, Li YM, Kellum JA, Peng ZY. Predictive value of cell cycle arrest biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. Br J Anaesth. 2018 Aug;121(2):350-357. doi: 10.1016/j.bja.2018.02.069.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
18	Tyagi A, Luthra A, Kumar M, Das S. Epidemiology of acute kidney injury and the role of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7]: a prospective cohort study in critically ill obstetric patients. Int J Obstet Anesth. 2018 Nov;36:77-84. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.08.002.	Test diagnóstico distinto de NEPHROCHECK®.

No.	Estudio	Motivo de exclusión
19	Zaouter C, Priem F, Leroux L, Bonnet G, Bats ML, Beauvieux MC, Rémy A, Ouattara A. New markers for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018 Aug;37(4):319-326. doi: 10.1016/j.accpm.2017.10.004.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
20	Cummings JJ, Shaw AD, Shi J, Lopez MG, O'Neal JB, Billings FT 4th. Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Apr;157(4):1545-1553.e5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.090.	Estudio retrospectivo.
21	Ferrari F, Romero-González G, Topete LR, Senzolo M, Lorenzin A, Husain-Syed F, Puci MV, Ferraro OE, Muraro E, Serrano-Soto M, Triviño AM, Castro AC, Xie Y, Yang B, De Cal M, Corradi V, Brendolan A, Scarpa M, Carta MR, Giavarina D, Bonato R, Ronco C. Routine Adoption of Urinary [IGFBP7]·[TIMP-2] to Assess Acute Kidney Injury at Any Stage 12 hours After Intensive Care Unit Admission: a Prospective Cohort Study. Sci Rep. 2019 Nov 11;9(1):16484. doi: 10.1038/s41598-019-52790-6.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
22	Jo SK, Yang J, Hwang SM, Lee MS, Park SH. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. Sci Rep. 2019 Oct 10;9(1):14508. doi: 10.1038/s41598-019-51053-8.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
23	Nusshag C, Rupp C, Schmitt F, Krautkrämer E, Speer C, Kälble F, Tamulyte S, Bruckner T, Zeier M, Reiser J, Weigand MA, Uhle F, Merle U, Morath C, Brenner T. Cell Cycle Biomarkers and Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor for the Prediction of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy: A Prospective, Exploratory Study. Crit Care Med. 2019 Dec;47(12):e999-e1007. doi: 10.1097/CCM.0000000000004042.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
24	Schiefer J, Lichtenegger P, Berlakovich GA, Plöchl W, Krenn CG, Baron DM, Baron-Stefaniak J, Faybik P. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP-7] for predicting acute kidney injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation. BMC Nephrol. 2019 Jul 17;20(1):269. doi: 10.1186/s12882-019-1456-1.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
25	Titeca-Beauport D, Daubin D, Chelly J, Zerbib Y, Brault C, Diouf M, Slama M, Vinsonneau C, Klouche K, Maizel J. The urine biomarkers TIMP2 and IGFBP7 can identify patients who will experience severe acute kidney injury following a cardiac arrest: A prospective multicentre study. Resuscitation. 2019 Aug;141:104-110. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.06.008.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
26	Zhang D, Yuan Y, Guo L, Wang Q. Comparison of urinary TIMP-2 and IGFBP7 cut-offs to predict acute kidney injury in critically ill patients: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Jun;98(26):e16232. doi: 10.1097/MD.0000000000016232.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
27	Dankova M, Minarikova Z, Danko J, Gergel J, Pontuch P, Goncalvesova E. Novel biomarkers for prediction of acute kidney injury in acute heart failure. Bratisl Lek Listy. 2020;121(5):321-324. doi: 10.4149/BLL_2020_050.	Test diagnóstico distinto de NEPHROCHECK®.

No.	Estudio	Motivo de exclusión
28	Fiorentino M, Xu Z, Smith A, Singbartl K, Palevsky PM, Chawla LS, Huang DT, Yealy DM, Angus DC, Kellum JA; ProCESS and ProGReSS-AKI Investigators. Serial Measurement of Cell-Cycle Arrest Biomarkers [TIMP-2]·[IGFBP7] and Risk for Progression to Death, Dialysis, or Severe Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Nov 1;202(9):1262-1270. doi: 10.1164/rccm.201906-1197OC.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
29	Hoste EA, Vaara ST, De Loor J, Haapio M, Nuytinck L, Demeyere K, Pettilä V, Meyer E; FINNAKI Study Group. Urinary cell cycle arrest biomarkers and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) to detect acute kidney injury in the critically ill: a post hoc laboratory analysis on the FINNAKI cohort. Crit Care. 2020 Apr 10;24(1):144. doi: 10.1186/s13054-020-02867-w.	Análisis de subgrupos de un estudio previamente publicado.
30	Hussain ML, Hamid PF, Chakane N. Will urinary biomarkers provide a breakthrough in diagnosing cardiac surgery-associated AKI? - A systematic review. Biomarkers. 2020 Jul;25(5):375-383. doi: 10.1080/1354750X.2020.1777199.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
31	Kane-Gill SL, Peerapornratana S, Wong A, Murugan R, Groetzinger LM, Kim C, Smithburger PL, Then J, Kellum JA. Use of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and insulin-like growth factor binding protein 7 [TIMP2]•[IGFBP7] as an AKI risk screening tool to manage patients in the real-world setting. J Crit Care. 2020 Jun;57:97-101. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.02.002.	Estudio retrospectivo.
32	Tai Q, Yi H, Wei X, Xie W, Zeng O, Zheng D, Sun J, Wang G, Wang S, Liu G. The Accuracy of Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the Diagnosis of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Intensive Care Med. 2020 Oct;35(10):1013-1025. doi: 10.1177/0885066618807124.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
33	Titeca-Beauport D, Daubin D, Van Vong L, Belliard G, Bruel C, Alaya S, Chaoui K, Andrieu M, Rouquette-Vincenti I, Godde F, Pascal M, Diouf M, Vinsonneau C, Klouche K, Maizel J. Urine cell cycle arrest biomarkers distinguish poorly between transient and persistent AKI in early septic shock: a prospective, multicenter study. Crit Care. 2020 Jun 1;24(1):280. doi: 10.1186/s13054-020-02984-6. Erratum in: Crit Care. 2020 Aug 4;24(1):483. doi: 10.1186/s13054-020-03205-w.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
34	Coutinho ALS, Filho DGX, Tenorio MCM, Lopes MR, Tenorio APO. Effectiveness of novel biomarkers of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review. J Bras Patol Med Lab. 2021; 57: 1-10.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
35	Esmeijer K, Schoe A, Ruhaak LR, Hoogeveen EK, Soonawala D, Romijn FPHTM, Shirzada MR, van Dissel JT, Cobbaert CM, de Fijter JW. The predictive value of TIMP-2 and IGFBP7 for kidney failure and 30-day mortality after elective cardiac surgery. Sci Rep. 2021 Jan 13;11(1):1071. doi: 10.1038/s41598-020-80196-2.	Estudio retrospectivo, test diagnóstico distinto de NEPHROCHECK®.

No.	Estudio	Motivo de exclusión
36	Gombert A, Kotelis D, Rückbeil MV, Barbati M, Martin L, Marx G, Grommes J, Jacobs MJ, Schälte G. Increase of urinary TIMP-2 and IGFBP7 as potential predictor of acute kidney injury requiring renal replacement therapy and patients' outcome following complex endovascular and open thoracic abdominal aortic aneurysm surgery - a prospective observational study. Vasa. 2021 Feb;50(2):101-109. doi: 10.1024/0301-1526/a000902.	Test diagnóstico distinto de NEPHROCHECK®.
37	Tao X, Chen C, Luo W, Zhou J, Tian J, Yang X, Hou FF. Combining renal cell arrest and damage biomarkers to predict progressive AKI in patient with sepsis. BMC Nephrol. 2021 Dec 15;22(1):415. doi: 10.1186/s12882-021-02611-8.	Objetivo del estudio diferente de los criterios PICO preespecificados para esta revisión.
38	Camera G, D'Agati D, Drago V, Leonardi G, Morella ML. Biomarkers [TIMP-2]*[IGFBP7]: Application in clinical practice for acute kidney injury prevention.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
39	Casas-Aparicio G, Alvarado-de la Barrera C, Escamilla-Illescas D, León-Rodríguez I, Del Río-Estrada PM, Calderón-Dávila N, González-Navarro M, Olmedo-Ocampo R, Castillejos-López M, Figueroa-Hernández L, Peralta-Prado A, Luna-Villalobos Y, Piten-Isidro E, Fernández-Campos P, Ávila-Ríos S. Role of Urinary Kidney Stress Biomarkers for Early Recognition of Subclinical Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients. Biomolecules. 2022 Feb 8;12(2):275. doi: 10.3390/biom12020275.	Test diagnóstico distinto de NEPHROCHECK®.
40	Forni LG, Joannidis M, Artigas A, Bell M, Hoste E, Joannes-Boyau O, Kashani K, Koyner J, Rimmele T, Shi J, Ostermann M, Chawla LS, Kellum JA; Sapphire Investigators. Characterising acute kidney injury: The complementary roles of biomarkers of renal stress and renal function. J Crit Care. 2022 Oct;71:154066. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154066.	Análisis de subgrupos de un estudio previamente publicado.
41	Jia HM, Cheng L, Weng YB, Wang JY, Zheng X, Jiang YJ, Xin X, Guo SY, Chen CD, Guo FX, Han YZ, Zhang TE, Li WX. Cell cycle arrest biomarkers for predicting renal recovery from acute kidney injury: a prospective validation study. Ann Intensive Care. 2022 Feb 12;12(1):14. doi: 10.1186/s13613-022-00989-8.	Objetivo del estudio diferente de los criterios PICO preespecificados para esta revisión.
42	Pan HC, Yang SY, Chiou TT, Shiao CC, Wu CH, Huang CT, Wang TJ, Chen JY, Liao HW, Chen SY, Huang TM, Yang YF, Lin HY, Chan MJ, Sun CY, Chen YT, Chen YC, Wu VC. Comparative accuracy of biomarkers for the prediction of hospital-acquired acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2022 Nov 12;26(1):349. doi: 10.1186/s13054-022-04223-6.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
43	Pilarczyk K, Panholzer B, Huenges K, Salem M, Jacob T, Cremer J, Haneya A. Prediction of Acute Kidney Injury by Cystatin C and [TIMP-2]*[IGFBP7] after Thoracic Aortic Surgery with Moderate Hypothermic Circulatory Arrest. J Clin Med. 2022 Feb 16;11(4):1024. doi: 10.3390/jcm11041024.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.

No.	Estudio	Motivo de exclusión
44	Zhang Q, Zhao Y, Cui L. Insulin-like growth factor-binding protein-7 combined with sequential organ failure assessment can early predict sepsis associated acute kidney injury. Chinese Journal of Laboartory Medicine 2022; 45(7): 711-716.	Idioma distinto de español o inglés.
45	Cheng L, Jia HM, Zheng X, Jiang YJ, Zhang TE, Li WX. Urinary cell cycle biomarkers for the prediction of renal non-recovery in patients with septic acute kidney injury: a prospective study. Clin Exp Nephrol. 2023 Dec;27(12):1051-1059. doi: 10.1007/s10157-023-02397-z.	Objetivo del estudio diferente de los criterios PICO preespecificados para esta revisión.
46	Doukas P, Frese JP, Eierhoff T, Hellfritsch G, Raude B, Jacobs MJ, Greiner A, Oberhuber A, Gombert A. The NephroCheck bedside system for detecting stage 3 acute kidney injury after open thoracoabdominal aortic repair. Sci Rep. 2023 Jul 9;13(1):11096. doi: 10.1038/s41598-023-38242-2.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
47	Greco M, De Rosa S, Boehm F, Spano S, Aceto R, Voza A, Reggiani F, Calatroni M, Castellani G, Costantini E, Villa G, Cecconi M. Kinetics of the Cell Cycle Arrest Biomarkers (TIMP2 and IGFBP7) for the Diagnosis of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients. Diagnostics (Basel). 2023 Jan 15;13(2):317. doi: 10.3390/diagnostics13020317.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
48	Huang F, Zeng Y, Lv L, Chen Y, Yan Y, Luo L, Pan R, Jiang J, Wei X. Predictive value of urinary cell cycle arrest biomarkers for all cause-acute kidney injury: a meta-analysis. Sci Rep. 2023 Apr 13;13(1):6037. doi: 10.1038/s41598-023-33233-9.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.
49	Kanchi M, Sudheshna KD, Damodaran S, Gunaseelan V, Varghese AD, Belani K. Single value of NephroCheck™ performed at 4 hours after surgery does not predict acute kidney injury in off-pump coronary artery bypass surgery. Ann Card Anaesth. 2023 Jan-Mar;26(1):57-62. doi: 10.4103/aca.aca_56_21.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
50	Larcher R, Bargnoux AS, Badiou S, Besnard N, Brunot V, Daubin D, Platon L, Benomar R, Amalric M, Dupuy AM, Klouche K, Cristol JP. Acute kidney injury in critical COVID-19 patients: usefulness of urinary biomarkers and kidney proximal tubulopathy. Ren Fail. 2023;45(2):2292152. doi: 10.1080/0886022X.2023.2292152.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
51	Wang W, Shen Q, Zhou X. The predictive value of [TIMP-2]*[IGFBP7] in adverse outcomes for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2023;45(2):2253933. doi: 10.1080/0886022X.2023.2253933.	RS/MA con criterios PICO diferentes a los preespecificados para esta revisión.

No.	Estudio	Motivo de exclusión
52	Weiss R, von Groote T, Ostermann M, Lumlertgul N, Weerapolchai K, Garcia MIM, Cano JMM, Del Corral BD, Broch-Porcar MJ, Perez Carrasco M, De la Vega Sanchez A, Sousa E, Catarino A, Roig AJB, Martinez de Irujo JB, de Rosa S, de la Peña MG, Tomasa T, Brivio M, De Molina FJG, Gerss J, Kellum JA, Wempe C, Leidereiter A, Meersch M, Zarbock A. The Role of Cell Cycle Arrest Biomarkers for Predicting Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients: A Multicenter, Observational Study. Crit Care Med. 2023 Aug 1;51(8):992-1000. doi: 10.1097/CCM.0000000000005853.	No aporta datos para punto de corte 0,3 de puntuación AKIRISK®.
53	Cheng L, Jia HM, Zheng X, Jiang YJ, Xin X, Li WX. Association between the levels of urinary cell cycle biomarkers and non-recovery of renal function among critically ill geriatric patients with acute kidney injury. Ren Fail. 2024 Dec;46(1):2304099. doi: 10.1080/0886022X.2024.2304099.	Objetivo del estudio diferente de los criterios PICO preespecificados para esta revisión.
54	Faguer S, Piedrafita A, Sanz AB, Siwy J, Mina IK, Alves M, Bousquet P, Marcheix B, Casemayou A, Klein J, Minville V, Breuil B, Ortiz A, Schanstra JP. Performances of acute kidney injury biomarkers vary according to sex. Clin Kidney J. 2024 Mar 27;17(5):sfae091. doi: 10.1093/ckj/sfae091.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
55	Nusshag C, Theobald V, Wortmann M, Kaimann P, Dietrich M, Gruneberg D, Tourelle K, von der Forst M, Weigand MA, Bischoff MS, Böckler D, Schmitt FCF. Biomarker-guided detection of acute kidney injury in abdominal aortic surgery: the new and the old. Front Med (Lausanne). 2024 Jul 3;11:1386018. doi: 10.3389/fmed.2024.1386018.	No aporta datos para calcular tabla de contingencia.
56	Samra T, Kumar V, Ramachandran R, Puri GD, Pal A, Naik BN, Bhalla A, Dixit R. Utility of urinary biomarkers for diagnosis of acute kidney injury (AKI) in COVID-19. Kidney Int Rep. 2023 Mar 20; 8(3):S440. doi: 10.1016/j.ekir.2023.02.989.	Test diagnóstico distinto de NEPHROCHECK®.

IRA: insuficiencia renal aguda, MA: metaanálisis, PICO: población, intervención, comparador, resultados (*outcomes*) RS: revisión sistemática.

ANEXO 3. Características de los estudios incluidos para la evaluación de la efectividad diagnóstica

Autor	Kashani(33)	Bihorac(34)	Hoste(35)	Meersch(36)	Pilarczyk(37)
Características de los estudios					
Año de publicación	2013	2014	2014	2014	2015
País o región	Norteamérica y Europa (35 centros)	Estados Unidos (23 centros)	Estados Unidos (6 centros)	Alemania (unicéntrico)	Alemania (unicéntrico)
Tipo de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Periodo de estudio	Septiembre 2010 - junio 2012	Mayo - diciembre 2012	Noviembre 2012 - abril 2013	Junio - septiembre 2013	Enero - octubre 2014
Criterios de inclusión	Críticos (disfunción respiratoria o cardiaca), ≥ 21 años, ingresados en UCI ≤ 24 horas y que se espera que permanezcan en UCI y con un catéter urinario al menos 48 horas	Críticos ingresados ≤ 24 horas en UCI y con catéter urinario	Críticos, ≥ 21 años, ingresados en UCI ≤ 24 horas y que se espera que permanezcan en UCI y con un catéter urinario al menos 48 horas	Cirugía cardiaca con CEC	≥ 18 años, CRC con CEC programada
Criterios de exclusión	IRA KDIGO 2-3	IRA KDIGO 2-3	Pacientes con ERC, en diálisis, trasplante renal, niños, embarazadas, infección VIH	Trasplante renal, tratamiento inmunosupresor, corticoterapia con un cambio en la dosis en las últimas 2 semanas, embarazadas	No descritos
Variable principal	IRA KDIGO 2-3 en 12 horas desde la recogida de la muestra	IRA KDIGO 2-3 en 12 horas desde inclusión en estudio	IRA KDIGO 2-3 en 12 horas desde la recogida de la muestra	IRA postoperatoria (KDIGO 1-3)	IRA KDIGO 2-3 en las primeras 48 horas postoperatorias

Autor	Kashani(33)	Bihorac(34)	Hoste(35)	Meersch(36)	Pilarczyk(37)
Variables secundarias	TRS durante hospitalización, supervivencia, MAKE a 30 días	Diagnóstico de IRA utilizando un punto de corte para la puntuación AKIRISK® de 2,0	MAKE a 30 días	Recuperación de la función renal tras IRA	No descritas
Población	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	Postoperatorio de CCV	Postoperatorio de CCV
Prueba diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA).	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)
Conflicto de intereses	Los autores declaran conflicto de interés por recibir fondos para la investigación o ingresos por consultoría de Astute Medical, entre otros	No descritos	Los autores declaran conflicto de interés por recibir fondos para la investigación o ingresos por consultoría de Astute Medical, entre otros	Los autores declaran conflicto de interés por recibir fondos para la investigación o ingresos por consultoría de Astute Medical, entre otros	Los autores declaran conflicto de interés por recibir fondos para la investigación o ingresos por consultoría de Astute Medical
Financiación	Astute Medical	Astute Medical	Astute Medical	German Research Foundation (ZA428/6-1 to A.Z.)	Astute Medical aportó el Astute 140 Meter® y los kits de pruebas
Características basales de los pacientes					
Tamaño muestral	728	408	153	50	60
Edad: media ± DE o mediana (rango)	64 (53-73)	63 ± 17	65 (54-77)	71 ± 12	IRA 0-1: 68,8 ± 9,1 IRA 2-3: 76,2 ± 3,9
Sexo masculino: n (%)	449 (61,7%)	219 (53,7%)	87 (56,9)	33 (66%)	48 (80%)

Autor	Kashani(33)	Bihorac(34)	Hoste(35)	Meersch(36)	Pilarczyk(37)
Resultados					
Eventos de IRA: n (%)	101 (13,9%)	71 (17,4%)	27 (17,6%)	26 (52%)	6 (10%)
Verdaderos positivos	90	65	24	24	5
Falsos positivos	313	182	59	8	35
Verdaderos negativos	314	155	77	16	19
Falsos negativos	11	77	3	2	1
Sensibilidad	89%	92%	89%	92%	83%
Especificidad	50%	46%	61%	66%	35%
AUROC (95% CI)	0,8 (ND)	0,82 (0,76-0,88)	0,79 (0,69–0,88)	0,90 (0,79-1,00)	0,84 (ND)

Autor	Wetz(38)	Dusse(39)	Kimmel(40)	Cuartero(41)	Finge(42)
Características de los estudios					
Año de publicación	2015	2016	2016	2017	2017
País o región	Alemania (unicéntrico)	Alemania (unicéntrico)	Alemania (unicéntrico)	España (2 centros)	Francia (unicéntrico)
Tipo de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Periodo de estudio	Agosto 2013 - febrero 2014	Enero - septiembre 2014	No descrito	Junio 2011 - abril 2013	Abril - septiembre 2014
Criterios de inclusión	CRC con CEC programada o de urgencia	Estenosis aórtica grave tratada con TAVI	≥ 18 años ingresados en el servicio de Medicina Interna, con hemoglobina ≥ 9,5 g/dl (mujeres) o ≥ 10,5 (hombres)	≥ 18 años con estancia esperada en UCI de al menos 48 horas, ingresado desde Urgencias o tras cirugía urgente	Cirugía cardiaca con CEC

Autor	Wetz(38)	Dusse(39)	Kimmel(40)	Cuartero(41)	Finge(42)
Criterios de exclusión	<18 años, cirugía valvular o vascular no coronaria simultánea, ERC que requiere TRS, cirugía sin uso de CEC, trasplante de corazón, insuficiencia cardiaca preoperativa que requiere OMEC	No descritos	Pacientes en diálisis, embarazadas	IRA anúrica establecida, ERC con FGe <30 ml/min/1,73m^2, estancia hospitalaria > 48 h, embarazo	ERC con necesidad de TRS, <18 años, embarazadas
Variable principal	IRA (cualquier estadio KDIGO)	IRA KDIGO 2-3 en las primeras 48 horas postoperatorias	IRA KDIGO 2-3 en las primeras 12 h	Predicción de IRA (AKIN 1-3)	IRA KDIGO 1-3 en las primeras 48 horas postoperatorias
Variables secundarias	No descritas	No descritas	No descritas	No descritas	No descritas
Población	Postoperatorio de CCV	Postoperatorio de CCV	Planta de hospitalización, cuidados intermedios, UCI	UCI población mixta	Postoperatorio de CCV
Prueba diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)
Conflicto de intereses	Los autores declaran no tener conflicto de interés	Los autores declaran conflicto de interés por recibir fondos para la investigación o ingresos por consultoría de Astute Medical	Los autores declaran conflicto de interés por dar conferencias para Astute Medical, entre otras	Laboratoris Rubió costeó la inscripción al congreso ISICEM 2015 de una autora para presentar los resultados	Los autores declaran no tener conflicto de interés

Autor	Wetz(38)	Dusse(39)	Kimmel(40)	Cuartero(41)	Finge(42)
Financiación	Astute Medical aportó en préstamo el Astute 140 Meter® y los reactivos	Astute Medical aportó el Astute 140 Meter® y los reactivos	Robert-Bosch Foundation (Stuttgart, Germany) y Astute Medical (San Diego, CA)	Laboratoris Rubió aportó el Astute 140 Meter® y los reactivos	Financiado con fondos de University Hospital of Nimes, Francia
Características basales de los pacientes					
Tamaño muestral	42	40	298	98	93
Edad: media ± DE o mediana (rango)	72 (65 - 76)	81,2 ± 5,6	63 ± 14	55 ± 17,3	IRA: 75 (67-81) No IRA: 66 (62-75)
Sexo: n (%)	29 (69%)	16 (40%)	216 (72,5%)	65 (66,3%)	69 (74,2%)
Resultados					
Eventos de IRA: n (%)	16 (38,1%)	8 (20%)	46 (15,4%)	49 (50%)	34 (36,6%)
Verdaderos positivos	9	7	34	40	26
Falsos positivos	7	1	123	20	21
Verdaderos negativos	14	15	129	29	38
Falsos negativos	12	17	12	9	8
Sensibilidad	53%	88%	73%	82%	76%
Especificidad	54%	48%	51%	60%	64%
AUROC (95% CI)	ND	0,87 (ND)	0,67 (0,60-0,74)	0,80 (0,71 - 0,89)	0,73 (0,62-0,83)

AKIN: *Acute Kidney Injury Network,* CCV: cirugía cardiovascular, CEC: circulación extracorpórea, CRC: cirugía de revascularización coronaria, FGe: filtración glomerular estimada, ERC: enfermedad renal crónica, IRA: insuficiencia renal aguda, KDIGO: *Kidney Disease Improving Global* Outcomes,, OMEC: oxigenación por membrana extracorpórea, TAVI: *transcatheter aortic valve implantation* (implante percutáneo de válvula aórtica) TRS: tratamiento renal sustitutivo, UCI: unidad de cuidados intensivos.

Autor	Oezkur(43)	Wang(44)	Adler(45)	Di Leo(46–48)	Hodgson(49)
Características de los estudios					
Año de publicación	2017	2017	2018	2018	2019
País o región	Alemania (unicéntrico)	China (unicéntrico)	Alemania (unicéntrico)	Italia (unicéntrico)	Reino Unido (unicéntrico)
Tipo de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Periodo de estudio	Abril - diciembre 2014	Mayo 2016	Mayo 2014 - enero 2016	Enero 2016 - julio 2017	Enero 2016 - enero 2017
Criterios de inclusión	Cirugía cardíaca con CEC ± bypass de arteria mamaria, cirugía valvular con o sin extirpación de la aurícula, o cirugía de la aorta torácica	Cirugía cardiaca	≥ 18 años, parada cardiaca extrahospitalaria no traumática con retorno de la circulación espontánea, GCS ≤ 8 y shock no traumático	≥ 18 años, ingreso en UCI	≥ 18 años, APS ≥ 5 al ingreso
Criterios de exclusión	ERC avanzada (FGe <60 ml/min/1.73m2), signos de infección activa, en tratamiento con inhibidores de la COMT, IMAO, inmunosupresores, embarazo y lactancia	<18 años, diálisis crónica, trasplante renal	TRS, embarazo. Exclusión del análisis si muerte <24 h tras ingreso o uso de OMEC	Diálisis crónica, anuria, expectativa de supervivencia <24 h	IRA (KDIGO) adquirida en la comunidad, pacientes trasladados directamente de Urgencias a UCI, ingresos no médicos, alta antes de pernoctar en el hospital
Variable principal	IRA (KDIGO 1-3) en las primeras 48 h postoperatorias	IRA (cualquier estadio KDIGO) en los 7 días postoperatorios	IRA (cualquier estadio KDIGO)	IRA (cualquier estadio KDIGO) en los primeros 7 días de ingreso	IRA (cualquier estadio KDIGO) adquirida en el hospital en los 7 primeros días de ingreso
Variables secundarias	Estadios de IRA en las primeras 48 h postoperatorias	No descritas	No descritas	Inicio de TRS, mortalidad hospitalaria y en UCI, tiempo de estancia en UCI	No descritas

Autor	Oezkur(43)	Wang(44)	Adler(45)	Di Leo(46–48)	Hodgson(49)
Población	Postoperatorio de CCV	Postoperatorio de CCV	Parada cardiaca extrahospitalaria	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	Planta de hospitalización
Prueba diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica
Conflicto de intereses	Los autores declaran no tener conflicto de interés relevante para este trabajo. Reciben fondos para la investigación de varias fundaciones y universidades, recibiendo de forma indirecta fondos de Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS y Daiichi Sankyo	Los autores declaran no tener conflicto de interés	Los autores declaran no tener conflicto de interés	Un autor declara labores de consultoría para Astute Medical, OCD, Asahi Medical, Baxter, Toray medical, Ortho y BioMérieux	Un autor declara recibir fondos para la investigación y remuneración por parte de Astute Medical y Ortho Clinical Diagnostics
Financiación	Este trabajo se financió por el German Ministry of Education and Research (BMBF) dentro del programa Comprehensive Heart Failure Center Würzburg (BMBF 01EO1004) y con fondos de la Universidad de Wüzburg. Astute Medical aportó los reactivos NEPHROCHECK®	National Natural Science Foundation of China Grant (No.81430015 and No.81270779)	Astute Medical aportó el Astute 140 Meter® y los reactivos NEPHROCHECK®.	No se recibió financiación específica para este estudio	Se recibieron fondos de una beca, Small Business Research Initiative (National Institute for Health Research Devices for Dignity HTC partnered with the Department of Health) para la integración de la tecnología en los servidores electrónicos del centro

Autor	Oezkur(43)	Wang(44)	Adler(45)	Di Leo(46–48)	Hodgson(49)
Características basales de los pacientes					
Tamaño muestral	148	57	48	719	69
Edad: media ± DE o mediana (rango)	AKIRISK® ≤ 0,3 66 (60-75) AKIRISK® > 0,3 71 (63-77)	IRA: 64 (58-69) No IRA: 53 (46-63)	63 ± 11	68 (52 - 78)	IRA: 85 (80-88) No IRA: 81 (72-85)
Sexo: n (%)	120 (81,1%)	41 (71,9%)	44 (91,7%)	439 (61,1%)	46 (66,7%)
Resultados					
Eventos de IRA: n (%)	35 (23,6%)	20 (35,1%)	31 (64,6%)	239 (33,2%)	9 (13%)
Verdaderos positivos	17	15	22	158	7
Falsos positivos	35	11	1	231	7
Verdaderos negativos	78	26	16	249	53
Falsos negativos	18	5	9	81	2
Sensibilidad	48%	75%	71%	66%	78%
Especificidad	69%	70%	94%	52%	88%
AUROC (95% CI)	(ND)	0,80 (0,68-0,91)	0,97(0,90-1,00)	ND	0,78 (0,57 - 0,98)

Autor	Grieshaber(50)	Hatton(51)	Lakhal(52)	Waskowski(53)	Alam(54)
Características de los estudios					
Año de publicación	2020	2020	2021	2021	2022
País o región	Alemania (unicéntrico)	Estados Unidos (unicéntrico)	Francia (unicéntrico)	Suiza (unicéntrico)	Estados Unidos (unicéntrico)
Tipo de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva

Autor	Grieshaber(50)	Hatton(51)	Lakhal(52)	Waskowski(53)	Alam(54)
Periodo de estudio	Agosto 2015 - julio 2016	Septiembre 2018 - marzo 2019	Noviembre 2012 - febrero 2013 y febrero 2016 - enero 2017	Junio 2018 - septiembre 2019	2016 - 2017
Criterios de inclusión	Cirugía cardiaca con CEC programada y LS >25 o CCS > 6	≥ 18 años, patología traumática, catéter urinario y uno de los siguientes: GCS ≤ 10, >120 lpm, PAS ≤ 90, <10 rpm o >29 rpm, intubación, herida penetrante, amputación proximal a tobillo o muñeca, paraplejía, quadriplejía, hemorragia externa no controlada, fractura de pelvis o ≥ 2 fracturas de huesos largos, transfusión sanguínea durante traslado	≥ 75 años, reemplazo quirúrgico programado de válvula aórtica con CEC	Cirugía de aorta abdominal urgente o programada	≥ 18 años con insuficiencia cardiaca grave e implantación de LVAD o trasplante cardiaco ortotópico
Criterios de exclusión	HD crónica	Embarazadas, prisioneros	TRS preoperatoria, procedimiento quirúrgico adicional	<18 años, institucionalizados o incapaces de dar consentimiento, no franco- o germano-parlantes.	Diálisis o pacientes en lista de espera de trasplante multiórgano
Variable principal	IRA KDIGO 2-3 hasta el día 6 postoperatorio	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las primeras 48 h	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las 6 h postoperatorias	IRA (cualquier estadio KDIGO) en el primer día postoperatorio	IRA KDIGO 2-3 48 h postoperatorias

Autor	Grieshaber(50)	Hatton(51)	Lakhal(52)	Waskowski(53)	Alam(54)
Variables secundarias	IRA (cualquier estadio KDIGO) hasta el día 6, IRA KDIGO estadio 3, IRA precoz (hasta día 1), mortalidad hospitalaria	Incidencia de IRA hasta el día 7, necesidad de diálisis, IRA estadio 2-3, mortalidad hospitalaria	Diagnóstico de IRA mediante NGAL, CysC, urea. Diferenciación entre AKI transitoria y persistente.	Análisis de sensibilidad según categoría KDIGO, comparación con otros biomarcadores, TSR, estancia hospitalaria, mortalidad	Supervivencia a un año
Población	Postoperatorio de CCV	Traumatología	Postoperatorio de CCV	Postoperatorio de CCV	Postoperatorio de CCV
Prueba diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA), no especifica plataforma diagnóstica
Conflicto de intereses	Los autores declaran no tener conflicto de interés	Los autores declaran no tener conflicto de interés	Varios autores declaran haber recibido honorarios por consultoría o fondos para asistencia a congresos por parte de Sanofi Aventis, MSD France, Gilead Sciences, entre otros	Varios autores han recibido fondos para la investigación por parte de Orion Pharma, Braun Medical, o Edwards Lifesiences, entre otros	Los autores declaran no tener conflicto de interés
Financiación	No se recibió financiación externa	Un autor es receptor de una beca (grant no. 5T32GM008792, de National Institute of General Medical Studies of the National Institutes of Health)	Astute Medical aportó en préstamo el dispositivo Astute 140 Meter®, pero no los reactivos	Un autor era receptor de un fondo de investigación de la Universidad de Bern (Grant Nr. WAJD-1-18)	No descrita

Autor	Grieshaber(50)	Hatton(51)	Lakhal(52)	Waskowski(53)	Alam(54)
Características basales de los pacientes					
Tamaño muestral	133	88	65	93	73
Edad: media ± DE o mediana (rango)	No descritos	40 (28-54)	IRA: 78 (75 - 86) No IRA: 79 (75-86)	69,4 ± 9,9	62 (54 - 68)
Sexo: n (%)	No descritos	66 (75%)	32 (49,2%)	77 (82,5%)	58 (79,5%)
Resultados					
Eventos de IRA: n (%)	18 (13,5%)	39 (44,3%)	27 (41,5%)	31 (33,3%)	27 (37%)
Verdaderos positivos	7	28	17	18	9
Falsos positivos	26	11	16	26	5
Verdaderos negativos	89	38	22	36	41
Falsos negativos	11	11	10	13	18
Sensibilidad	39%	72%	63%	58%	35%
Especificidad	77%	78%	58%	58%	89%
AUROC (95% CI)	0,58 (ND)	0,73 (0,65-0,84)	0,68 (ND)	0.6 (0,49-0,71)	0,66 (0,53-0,79)

Autor	Irqsusi(55)	Naorungroj(56)	Yang(57)	Yu(58)	Xie(59)
Características de los estudios					
Año de publicación	2022	2022	2022	2022	2024
País o región	Alemania (unicéntrico)	Australia (unicéntrico)	Australia, Corea del Sur, India, Singapur, Tailandia	Unicéntrico (Estados Unidos)	Unicéntrico (Italia)
Tipo de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva

Autor	Irqsusi(55)	Naorungroj(56)	Yang(57)	Yu(58)	Xie(59)
Periodo de estudio	No descrito	Agosto 2019 - junio 2020	Octubre 2018 - octubre 2019	Septiembre - octubre 2021	Marzo 2017 - 2018
Criterios de inclusión	CRC programada y/o cirugía valvular con uso de CEC	Críticos ingresados en UCI, con catéter urinario y alto riesgo de IRA (puntuación SOFA ≥2 y PaO2/FiO2 < 300; o SOFA cardiovascular ≥ 1 y/o uso de vasopresores)	Pacientes atendidos en Urgencias, con ≥ 30% de riesgo de IRA según criterio clínico o presencia de enfermedad aguda	Cirugía cardiaca con CEC	≥ 18 años, cirugía cardiaca
Criterios de exclusión	<35 años, CCS >7, infección aguda, cirugía urgente, ERC en fase terminal	IRA KDIGO 2-3 al ingreso, HD aguda o crónica, o necesidad inminente de diálisis, participantes en ensayos de intervenciones experimentales que pudieran afectar a la función renal	< 21 años, HD o DP, embarazo, enfermedad terminal con pronóstico vital < 6 meses, incapaz de dar consentimiento	Cirugía urgente, trasplante cardiaco, LVAD, necesidad de dispositivos de asistencia cardiacos perioperatorios, FGe < 20 o diálisis preoperatoria	ERC estadio 4-5, anuria, IRA preoperatoria
Variable principal	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las primeras 72 horas de ingreso en UCI	IRA KDIGO 2-3 en las primeras 12 h	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las primeras 48h tras ingreso en Urgencias	IRA (cualquier estadio KDIGO) en 48h postoperatorias	IRA (cualquier estadio KDIGO) en los primeros 7 días postoperatorios
Variables secundarias	No descritas	MAKE a 30 días, correlación de diuresis y puntuación AKIRISK®	Mortalidad a 30 días	No descritas	Iniciación de TRS, mortalidad en UCI, combinación de ambas
Población	Postoperatorio de CCV	UCI población mixta (médica, quirúrgica, traumatología)	UCI población mixta y planta de hospitalización	Postoperatorio de CCV	Postoperatorio de CCV

Autor	Irqsusi(55)	Naorungroj(56)	Yang(57)	Yu(58)	Xie(59)
Prueba diagnóstica	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en VITROS® (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA)	NEPHROCHECK® en VIDAS® (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia)	NEPHROCHECK® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA).
Conflicto de intereses	No descritos	Un autor era receptor de una beca de Japan Student Services Organization and Endeavor Scholarship. Otro autor recibía fondos de Baxter International para labores no relacionadas con este trabajo	Los autores declaran no tener conflicto de interés	Un autor realiza labores de consultoría para Astex Pharmaceuticals, Natera, GlaxoSmithKline, ChemoCentryx, Chinook, George Clinicals y Travere Therapeutics	Los autores declaran no tener conflicto de interés
Financiación	No descrita	No se recibió financiación	Estudio financiado por Ortho Clinical Diagnostics (Raritan, NJ, USA).	No se recibió financiación	Este estudio fue financiado por la beca (14DZ2260200, the project of Shanghai Key Laboratory of Kidney and Blood Purification), de la Science and Technology Commission of Shanghai Municipality

Autor	Irqsusi(55)	Naorungroj(56)	Yang(57)	Yu(58)	Xie(59)
Características basales de los pacientes					
Tamaño muestral	50	30	529	108	557
Edad: media ± DE o mediana (rango)	68,5 (58-74)	66 (57 - 75)	65,0 (53,0 - 78,0)	67 (59 - 73)	66,4 ± 11,8
Sexo: n (%)	50 (100%)	30 (30,6%)	316 (59,7%)	81 (75%)	393 (70,6%)
Resultados					
Eventos de IRA: n (%)	14 (28%)	53 (54,1%)	59 (11,2%)	19 (17,6%)	134 (24,1%
Verdaderos positivos	8	47	39	10	59
Falsos positivos	6	6	20	9	68
Verdaderos negativos	30	16	240	45	355
Falsos negativos	6	29	230	44	75
Sensibilidad	54%	89%	66%	53%	44%
Especificidad	85%	36%	51%	50%	84%
AUROC (95% CI)	0,72 (ND)	0,66 (0,55 - 0,77)	0,64 (0,59-0,68)	ND	0,66 (0,60 - 0,72)

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*,, APS: *Acute Kidney Injury Prediction Score,* CCS: *Cleveland Clinic Score,* CCV: cirugía cardiovascular, CEC: circulación extracorpórea, CRC: cirugía de revascularización coronaria, COMT: catecol-o-metil-transferasa, CysC: *cystatin C* (cistatina C), DP: diálisis peritoneal, FGe: filtración glomerular estimada, ERC: enfermedad renal crónica, GCS: escala de coma de Glasgow (del inglés *Glasgow coma scale*), HD: hemodiálisis, IRA: insuficiencia renal aguda, KDIGO: *Kidney Disease Improving Global* Outcomes, lpm: latidos por minuto, LS: *Leicester score,* MAKE: eventos adversos renales mayores, ND: no descrito, NGAL*: neutrophil gelatinase-associated lipocalin* OMEC: oxigenación por membrana extracorpórea, PaO2/FiO2: cociente de la presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno, PAS: presión arterial sistólica, rpm: respiraciones por minuto, SOFA: *sequential organ failure assessment,* TAVI: *transcatheter aortic valve implantation* (implante percutáneo de válvula aórtica) TRS: tratamiento renal sustitutivo, UCI: unidad de cuidados intensivos, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ANEXO 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de efectividad diagnóstica según la herramienta QUADAS-2

ESTUDIO	Riesgo de sesgo				Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y cronograma	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia
Kashani 2013 (33)	☺	?	☺	☺	☺	☺	☺
Bihorac 2014 (34)	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Hoste 2014 (35)	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Meersch 2014 (36)	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Pilarckyk 2015 (37)	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Wetz 2015 (38)	☺	☹	?	☺	☺	☺	☺
Dusse 2016 (39)	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Kimmel 2016 (38)	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☺
Cuartero 2017 (41)	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Finge 2017 (42)	☺	☹	?	☺	☺	☺	☺
Oezkur 2017 (43)	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☺
Wang 2017 (44)	☺	☹	?	☺	☺	?	?
Adler 2018 (45)	☺	?	?	☺	☺	☺	☺
Di Leo, 2018 (46–48)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Hodgson 2019 (49)	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☺

Grieshaber, 2020 (50)	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☺
Hatton, 2020 (51)	☹	☹	☺	☹	☺	☺	☺
Lakhal, 2021 (52)	?	☹	?	☹	☺	☺	☹
Waskowski, 2021 (53)	☹	☹	?	☹	☹	☺	☺
Alam, 2022 (54)	☺	?	☺	☺	☺	☺	☺
Irqsusi, 2022 (55)	☹	?	☺	☺	☹	☺	☺
Naorungroj, 2022 (56)	☺	?	?	☺	☺	☺	☺
Yang, 2022 (57)	☹	☺	☺	☹	☹	☺	☺
Yu, 2022 (58)	☺	?	?	?	☺	☺	☺
Xie, 2024 (59)	☺	?	?	☹	☺	☺	☺

☹ riesgo de sesgo alto, ? riesgo de sesgo incierto, ☺ riesgo de sesgo bajo

ANEXO 5. Características de los estudios que evalúan la utilidad clínica de NEPHROCHECK® con la aplicación de medidas específicas ante un resultado positivo

Autor y año	Meersch 2017 (61)
País o región	Alemania (unicéntrico)
Tipo de estudio	ECA (1:1) controlado, no ciego.
Periodo de estudio	Agosto 2014 - diciembre 2015
Población	Postoperatorio de CCV
Intervención	Implementación estricta de un protocolo según las guías KDIGO, consistente en: evitar nefrotóxicos, suspensión de IECA o ARA-II durante las primeras 48 horas tras la cirugía, monitorización estrecha de los niveles de Crs y diuresis, evitar la hiperglicemia en las primeras 72 horas tras la cirugía, considerar el uso de radiocontrastes alternativos, monitorización hemodinámica estrecha mediante el sistema PiCCO con optimización de volumen y parámetros hemodinámicos según un algoritmo preespecificado. La adherencia al protocolo hemodinámico se documentó cada 3 horas.
Control	Tratamiento estándar, que incluye la indicación de mantener la presión arterial media > 65 mmHg y la presión venosa central entre 8 y 10 mmHg. Los pacientes recibían IECA o ARA-II si presentaban hipertensión una vez estabilizada la situación hemodinámica.
Dispositivo	No especificado
Criterios de inclusión	Pacientes en entre 18 y 90 años, sometidos a CCV con CEC, AKIRISK® ≥ 0,3.
Criterios de exclusión	Pacientes no monitorizados con el sistema PiCCO, IRA preexistente, IRA por (glomerulo)nefritis, nefritis intersticial o vascular, vasculitis, ERC (FGe < 30 ml/min), diálisis, trasplantados renales, embarazadas, pacientes con dispositivos de asistencia mecánica (BIACP, CEC, DAV) participantes en otros ensayos clínicos, pacientes con algún tipo de relación con los investigadores, pacientes dependientes de una institución por orden legal.
Variable principal	IRA (cualquier estadio KDIGO) en las 72 horas postoperatorias
Variables secundarias	Gravedad de la IRA en las primeras 72 horas, mortalidad por todas las causas a los 30, 60 y 90 días, necesidad de TRS durante la hospitalización y a los 30, 60 y 90 días, disfunción renal persistente, MAKE (mortalidad, TRS, disfunción renal persistente) a los 30, 60 y 90 días, tiempo de estancia en UCI y tiempo de estancia hospitalaria
Análisis principal	Análisis por intención de tratar incluyendo a los 276 pacientes reclutados.
Tamaño muestral	276 (138 por grupo)

Características basales			
	Intervención	Control	
Edad (años), media (±DE)	68,40 (11,2)	68,33 (11,6)	
Sexo masculino, n (%)	94 (68,1)	105 (76,1)	
SOFA, media (±DE)	5,9 (2,1)	6,0 (2,2)	
Resultados			
Variable principal			
	Intervención	Control	Valor p
IRA en 72 horas postoperatorias	76/138 (55,1%)	99/138 (71,7%)	0,004
	OR: 0,48 (IC 95% 0,29; 0,80) RRR: 23,3% (IC 95% 7,8; 36,1) RAR: 16,6% (IC 95% 5,5; 27,9%)		
Variables secundarias			
	Intervención	Control	Valor p
IRA K-DIGO 2-3	41/138 (29,7%)	62/188 (44,9%)	0,009
	OR: 0,52 (IC 95% 0,32; 0,85) RRR: 33,9% (IC 95% 9,3; 51,8) RAR: 15,2% (4,0; 26,5%)		
Necesidad de TRS en las primeras 72 horas	10/138 (7,2%)	7/138 (5,1%)	0,453
	OR: 1,46 (IC 95% 0,54; 3,60) RRR: -42,9% (IC 95% -264,5; 44) RAR: -2,2% (IC 95% -7,8%; 3,5%)		
Necesidad de TRS durante la hospitalización	14/138 (10,1%)	9/138 (6,5%)	0,276
	OR: 1,62 (IC 95% 0,68; 3,88) RRR: -55,6% (IC 95% -274,4; 30,3%) RAR: -3,6& (IC 95% -10,1%: 2.9)		
Necesidad de TRS a día 30	4/131 (3,1%)	3/132 (2,3%)	0,722
	OR: 1,35 (IC 95% 0,30; 6,17) RRR: -34,4% (IC 95% -488,6; 69,3%) RAR: -0.8% (IC 95% -4,7; 5,4)		
Necesidad de TRS a día 60	4/130 (3,1%)	2/132 (1,5%)	0,445
	ORR: 2,06 (IC 95% 0,37; 11,47) RRR: -103,1% (IC 95% -989,6; 62,2) RAR: -1,6% (IC 95% -5,2; 2,1)		
Necesidad de TRS a día 90	1/126 (0,8%)	3/125 (2,4%)	0,325
	ORR: 0,325 (IC 95% 0,03; 3,17) RRR: 66,9% (IC 95% -213,6; 96,5) RAR: 1,6% (IC 95% -1,5; 4,7)		

Disfunción renal persistente a día 30	14/129 (10,9%)	7/126 (5,6%)	0,124
	OR: 2,07 (IC 95% 0,81; 5,31) RRR: -95,3% (IC 95% -367,9; 18,4) RAR: -5,3% (IC 95% -12,0; 1,4)		
Disfunción renal persistente a día 60	11/128 (8,6%)	6/125 (4,8%)	0,228
	OR: 1,87 (IC 95% 0,67; 5,2) RRR: -79% (IC 95% -369,3; 31,7) RAR: -3,8% (IC 95% -9,9; 2,3)		
Disfunción renal persistente a día 90	9/126 (7,1%)	9125 (7,2%)	0,986
	OR: 0,99 (IC 95% 0,38; 2,59) RRR: 0,8% (IC 95% -141,6; 59,3) RAR: -0,8% (IC 95% -4,7; 5,4)		
Mortalidad por todas las causas a día 30	7/138 (5,1%)	6/138 (4,4%)	0,776
	OR: 1,18 (IC 95% 0,39; 3,60) RRR: -16,7% (IC 95% -283,3; 59,8) RAR: -0,7% (IC 95% -5,7; 4,3)		
Mortalidad por todas las causas a día 60	8/138 (5,8%)	6/138 (4,4%)	0,583
	OR: 1,35 (IC 95% 0,46; 4,01) RRR: -33,3% (IC 95% -274,2; 52,5) RAR: -1,5% (IC 95% -6,6; 3,7)		
Mortalidad por todas las causas a día 90	11/137 (8,0%)	9/134 (6,7%)	0,679
	OR: 1,21 (IC 95% 0,49; 3,03) RRR: -19,5% (IC 95% -179,2; 48,8) RAR: -1,3% (IC 95% -7,5%; 4,9%)		
MAKE a día 30	21/136 (15,4%)	13/132 (9,9%)	0,169
	OR: 1,67 (IC 95% 0,80; 3,50) RRR: -56,8% (IC 95% -200,0; 18,1) RAR: -5,6% (IC 95% -13,5; 2,3)		
MAKE a día 60	19/136 (14,0%)	12/131 (9,2%)	0,220
	OR: 1,61 (IC 95% 0,75; 3,47) RRR: -52,5% (IC 95% -201,6; 22,9) RAR: -4,8% (IC 95%-12,5; 2,8)		
MAKE a día 90	20/137 (14,6%)	18/134 (13,4%)	0,782
	OR: 1,10 (IC 95% 0,55; 2,19) RRR: -8,7% (IC 95% -96,2; 39,8) RAR: -1,2% (IC 95% -9,4; 7,1)		
Tiempo de estancia en UCI, mediana (rango), días	3 (2, 5)	2 (2, 5)	0,392
Tiempo de estancia hospitalaria, mediana (rango), días	11 (8, 16)	11 (8, 17)	0,832

Conflicto de intereses	Los autores recibieron financiación de Astute Medical, Fresenius y Braum.
Financiación	Astute Medical, German Research Foundation, European Society of Intensive Care Medicine, Innovative Medizinische Forschung
Autor y año	**Gocze 2018 (62)**
País o región	Alemania (unicéntrico)
Tipo de estudio	ECA aleatorizado (1:1), controlado, no ciego, estratificado (AKIRISK® 0,3-2,0 y >2,0).
Periodo de estudio	Mayo 2015 – diciembre 2016
Población	Postoperatorio de cirugía mayor no cardiaca
Intervención	Protocolo de cuidados de acuerdo con las recomendaciones KDIGO, consistente en: aumento de la administración continua de fluidos intravenosos guiados según presión venosa central durante 6 horas y consulta con nefrología. Antes de comenzar la administración de fluidos, se confirmó la respuesta a la misma con una prueba dinámica (administración de 200 ml de líquido en 10 minutos, test de elevación de la pierna positivo, o evaluación de la vena cava inferior con ultrasonidos). Para pacientes de peso superior a los 100 kg, se limitó el ritmo de infusión al calculado para pacientes de 100 kg de peso. Estaba permitida la administración de un bolo de 500 ml adicional si se consideraba necesario por parte del equipo de UCI. La consulta con nefrología se realizó tras la aleatorización y antes de comenzar la fluidoterapia. El nefrólogo recomendó ajustes adicionales concernientes a la medicación debido a potencial nefrotoxicidad, y recomendaciones sobre el manejo del estado hemodinámico, ácido-base, electrolítico y de albúmina.
Control	Tratamiento estándar, que incluía la valoración semanal de la medicación por un farmacéutico de UCI. Se empleó la misma solución de electrolitos en ambos grupos. La velocidad de infusión inicial fue de 100 ml/h en ambos grupos. El grupo de tratamiento estándar recibió un bolo adicional de 500 ml durante 30 minutos o una hora si se consideró necesario por el equipo responsable.
Dispositivo	NephroCheck Test® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA).
Criterios de inclusión	Adultos ingresados en UCI tras cirugía mayor no cardiaca, portadores de vía central yugular y catéter urinario, con al menos un factor de riesgo para IRA (edad >75 años, estado crítico [requerimiento de inotrópicos o ventilación mecánica al ingreso en UCI], ERC [FGe ≤ 60 ml/min], uso intraoperatorio de radiocontraste intravenoso), y puntuación AKIRISK® > 0,3)
Criterios de exclusión	Episodio de IRA preoperatorio durante el mismo ingreso, IRA durante la cirugía antes de la medición de AKIRISK®, ERC grave (FGe < 15 ml/min), TRS previa o trasplante renal, embarazo, lactancia, participación en otro estudio intervencional.
Variable principal	Incidencia de IRA (cualquier estadio KDIGO) en los primeros 7 días postoperatorios

Variables secundarias	Incidencia de IRA KDIGO 2-3, ↑ Crs >25%, tiempo de estancia en UCI y hospitalaria, incidencia de MAKE al alta (definido como ↑ Crs >50%, uso de TRS, muerte intrahospitalaria), cambios en el biomarcador en las primeras 12 horas desde el ingreso. Análisis de subgrupos de datos del biomarcador, medidas tomadas como consecuencia de la consulta a nefrología, análisis de coste-efectividad (coste-beneficio).		
Análisis principal	Análisis intermedio, realizado cuando se habían reclutado 52 pacientes de los 138 planeados. Se estimó que no se alcanzaría significación estadística con el reclutamiento completo, por lo que se canceló el estudio. El artículo publicado incluye los resultados de 121 de los 125 pacientes reclutados hasta el momento de la cancelación del estudio.		
Tamaño muestral	121 (intervención = 60, control = 61)		
Características basales			
	Intervención	Control	Valor p
Edad, mediana (rango)	63 (55,25–73)	65 (57,5–74.5)	0,551
Sexo femenino (%)	16 (26,7)	16 (26,2)	
SAPS II, mediana (rango)	31 (22–38)	32 (24,5–38)	0,474
Resultados			
Variable principal			
	Intervención	Control	Valor p
Incidencia de IRA en primeros 7 días	19/60 (31,7%)	29/61 (47,5%)	0,076
	OR = 1,96 (IC 95% 0,93; 4,10)		
Variables secundarias			
Incidencia de IRA (KDIGO 2-3)	4 (6,7)	12 (19,7)	0,035
	OR = 3,43 (1,04; 11,32)		
↑ Crs >25%	24 (40,0)	38 (62,3)	0,015
	OR = 2,48 (1,19; 5,15)		
Tiempo de estancia en UCI, media (rango), días	3 (2 – 5)	3 (2 – 7)	0,035
	Estimador de Hodges-Lehman, mediana = 1 (IC 95% 0; 2)		
Tiempo de estancia hospitalaria	16 (12 – 22)	21 (15 – 39)	0,036
	Estimador de Hodges-Lehman, mediana = 5 (IC 95% 0; 8)		
TRS durante estancia hospitalaria	2 (3,3%)	4 (6,6%)	0,663
	OR = 2,04 (0,36; 11,55)		

Mortalidad intrahospitalaria	4 (6,7%)	5 (8,2%)	0,981
	OR = 1,25 (0,32; 4,90)		
MAKE al alta	5 (8,3%)	8 (13,1%)	0,399
	OR = 1,66 (IC 95% 0,51; 5,40)		
Recomendaciones tras consulta a nefrología (grupo de intervención)	- Retirar medicación potencialmente nefrotóxica: 21/60 (35%) - Optimización de objetivos hemodinámicos: 6/60 (10%) - Optimización estado hidroelectrolítico, equilibrio ácido base, niveles de albúmina: 32/60 (53%) - No recomendación adicional: 13/60 (22%) Implementación global de estas recomendaciones: 85%		
Análisis coste-beneficio.	La reducción de la estancia en UCI en 1 día se asoció con un ahorro de 2031€ por paciente, considerando la realización de 2 determinaciones del biomarcador por cada paciente que recibió la intervención.		
Conflicto de intereses	Uno de los autores recibió honorarios por conferencias por parte de Ortho Clinical Diagnostic y Astute Medical. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.		
Financiación	No descrita.		
Autor y año	**Schanz 2019 (66)**		
País o región	Alemania (unicéntrico)		
Tipo de estudio	ECA aleatorizado (1:1), controlado, no ciego		
Periodo de estudio	Marzo 2016 - julio 2017		
Población	Pacientes ingresados en Urgencias que requieren ingreso en planta de hospitalización		
Intervención	Una consulta con nefrología al ingreso, para implementar las recomendaciones KDIGO (optimización del estado hemodinámico y la administración de fluidos, evitar o retirar medicación nefrotóxica, prevención de la hiperglucemia). Se colocó una hoja amarilla con las recomendaciones en la carpeta del paciente a modo de recordatorio constante.		
Control	Tratamiento estándar, sin un foco especial en la función renal.		
Dispositivo	NephroCheck Test® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) en Astute 140 Meter® (Astute Medical, San Diego, CA, USA)		
Criterios de inclusión	Pacientes ≥ 18 años, que precisan ingreso hospitalario y con alto riesgo de IRA (al menos 1 de: ingresados en sala de monitorización, al menos 2/4 criterios de SIRS, clasificación como rojo [atención inmediata] o naranja [atención en 10 minutos] según el sistema de triaje Manchester) con puntuación AKIRISK® > 0,3.		
Criterios de exclusión	IRA grado 2-3 preexistente, antecedentes de TRS o uso actual, embarazadas.		
Variable principal	Incidencia de IRA 2-3 durante el primer día de ingreso		
Variables secundarias	Necesidad de TRS, tiempo de estancia hospitalaria, mortalidad, incidencia y gravedad de la IRA en los 3 primeros días de ingreso		

Análisis principal	Análisis intermedio preespecificado al alcanzar los 100 pacientes reclutados, de un total planeado de 226. El estudio fue detenido por futilidad.		
Tamaño muestral	100 (intervención = 54, control = 46)		
Características basales			
	Intervención	Control	Valor p
Edad (años), media (IC 95%)	66,4 (61,3–71,5)	62,4 (57,4–67,4)	0,27
Sexo masculino, n (%)	24 (44,4)	21 (45,7)	0,90
SAPS II, mediana (rango)	36,5 (26,5–61,0)	39,0 (29,0–45,0)	0,80
Planta de hospitalización, n (%)	33 (61,1)	21 (45,7)	0,16
Unidad de Cuidados Intermedios, n (%)	11 (20,4)	14 (30,4)	0,26
UCI, n (%)	10 (18,5)	11 (23,9)	0,62
Resultados			
Variable principal			
	Intervención	Control	Valor p
IRA estadio KDIGO 2-3 durante el primer día de ingreso	17/54 (32,1%)	15/46 (33,3%)	0,9
Variables secundarias			
IRA estadio KDIGO 2-3 durante los 3 primeros días	21 (38,9%)	18 (39,1%)	0,9
IRA estadio KDIGO 2	11 (52,4%)	9 (50%)	
IRA estadio KDIGO 3	10 (47,6%)	9 (50%)	
Necesidad de TRS	0	3	0,09
Tiempo de estancia hospitalaria (días), mediana (rango)	7 (3 – 9)	8 (3,5 – 15)	0,32
Mortalidad	3 (5,6%)	6 (13,0%)	
Recomendaciones tras consulta a nefrología (grupo de intervención)	Realización de más procedimientos diagnósticos: 96,3% - Realización de ultrasonido: 25,9% Recomendaciones terapéuticas: - Fluidoterapia: 79,6% - Suspender IECA o ARA-II: 42,6% - Ajustar diuréticos: 20,4% - Suspender AINE: 22,7%		

Conflicto de intereses	Un autor recibió honorarios de Astute Medical y Ortho Clinical Diagnostics. Varios autores recibieron becas u honorarios de la Fundación Robert-Bosch.
Financiación	Estudio realizado con el soporte de la fundación Robert-Bosch.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II, BIACP: balón intraaórtico de contrapulsación, CCV: cirugía cardiovascular, Crs: creatinina sérica, DAV: dispositivo de asistencia ventricular, ECA: estudio controlado aleatorizado, CEC: circulación extracorpórea, ERC: enfermedad renal crónica, FGe: filtrado glomerular estimado, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, IRA: insuficiencia renal aguda, MAKE: eventos adversos renales mayores, PiCCO: *pulse contour cardiac output* (gastro cardiaco por análisis del contorno de la onda de pulso), RAR: reducción absoluta del riesgo, RRR: reducción relativa del riesgo, SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score II* SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment,* TRS: terapia renal sustitutiva, UCI: unidad de cuidados intensivos.

ANEXO 6. Evaluación de la calidad de la evidencia según GRADE de los estudios de efectividad diagnóstica

Pregunta: ¿Deberían usarse los biomarcadores TIMP 2*IGFBP 7 para diagnosticar IRA en pacientes agudos?

Sensibilidad	0.64 (95% CI: 0.53 a 0.74)
Especificidad	0.71 (95% CI: 0.64 a 0.78)

Prevalencias	5.7%	26%

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por cada 1000 pacientes evaluados		Calidad de la evidencia de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 5.7%	probabilidad pre-test de 26%	
Verdaderos positivos (pacientes con IRA)	25 estudios 1428 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio[a]	no es serio	muy serio[b]	muy serio[c]	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación[d]	36 (30 a 42)	166 (138 a 192)	⊕○○○ Muy bajaa,b,c,d
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener IRA)								21 (15 a 27)	94 (68 a 122)	
Verdaderos negativos (pacientes sin IRA)	25 estudios 3387 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio[a]	no es serio	muy serio[b]	serio[e]	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación[d]	670 (604 a 736)	525 (474 a 577)	⊕○○○ Muy bajaa,b,d,e
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como IRA)								273 (207 a 339)	215 (163 a 266)	

IRA: insuficiencia renal aguda

a. Se ha observado riesgo de sesgo alto en el 20% de los estudios en el dominio de selección de pacientes. Un 80% presentaban alto riesgo de sesgo o incierto en el dominio de la prueba índice, ya que no se especificaba si había cegamiento a la prueba de referencia. Tampoco se preespecificaba el punto de corte. Un 40% de los estudios presentaba alto riesgo de sesgo o riesgo incierto porque no se especificaba si se conocían los resultados de la prueba índice al realizar la prueba de referencia. El 32% de los estudios presentaban alto riesgo de sesgo en el dominio del cronograma de flujo, debido al alta pérdidas de seguimiento, que podían introducir un sesgo de selección.

b. Se ha observado inconsistencia en los resultados de los diferentes estudios, tanto en la sensibilidad como en la especificidad. En el caso de la sensibilidad, se observa una variación del 14% al 92%. En el caso de la especificidad, los estudios varían de un 35% a un 94%.

c. Se han observado estudios con intervalos de confianza muy amplios en los resultados de sensibilidad

d. El test de Egger sugiere que existe sesgo de publicación (p=0,0158)

e. Se han observado estudios con intervalos de confianza amplios en los resultados de especificidad

ANEXO 7. Características de los estudios de evaluación económica

Autor y año	Hall 2018 (69)
País o región	Reino Unido
Tipo de estudio	Coste-efectividad
Población de estudio	Caso base: adultos (≥ 18 años) ingresados en UCI. Análisis de subgrupos: pacientes en postoperatorio de CCV.
Intervención	NEPHROCHECK®, NGAL, cistatina C (más evaluación clínica habitual: determinación de Crs y diuresis) vs evaluación clínica habitual*.
Perspectiva y horizonte temporal	Perspectiva del SNS y de servicios sociales.
Estructura del modelo	Desarrollado de novo a partir de RS y consulta con expertos. Árbol de decisión y modelo de Markov modificado. El árbol de decisión (fase diagnóstica, hasta los 90 días) separa a los pacientes en cohortes según su estado de IRA y los resultados de la prueba; en función de esto pasan al modelo de Markov (fase crónica, por toda la vida), que describe el progreso del paciente durante la estancia hospitalaria y el seguimiento tras el alta.
Principales parámetros	Costes estimados en libras esterlinas (2015). Tasa de descuento anual: 3,5%. Edad de inicio 61 años, proporción de hombres 70%. Incidencia de IRA en UCI: 31,7%. NEPHROCHECK®: Coste de la prueba 71,27 £ (empleando Astute 140 Meter®), Punto de corte AKIRISK® 0,3, sensibilidad 90%, especificidad 49%. RR de IRA como resultado del tratamiento precoz: 0,782 (reducción del riesgo de 22%). Umbral de coste-efectividad: 20.000 £ / AVAC adicional.
Variables de resultado	AVAC, RCEI, BIN, BIMN, curvas de aceptabilidad coste-beneficio.
Principales asunciones y limitaciones	- El periodo de hospitalización es de un máximo de 90 días, en ciclos de un día. - El periodo de seguimiento abarca desde el día 90 a toda la vida, limitado a 100 años, en ciclos anuales. En el periodo de seguimiento se aplica una corrección de medio ciclo. - La prueba se realiza una sola vez, al ingreso en UCI. - Los casos FP no tienen consecuencias negativas. - No se considera: IRA sobre ERC, reingreso en UCI. - El análisis no incluye costes sociales debido a la disponibilidad limitada de datos.

Resultados	
Análisis principal	Análisis probabilístico con 10.000 simulaciones de Monte Carlo. Caso base: · 301 £ por 0,016 AVAC por paciente. · RCEI: 19.324 £ por cada AVAC adicional · BIN: 0,001 AVAC · BINM: 20 £ La curva de aceptabilidad coste-efectividad muestra una gran variabilidad, con una proporción significativa de estimaciones por encima del umbral de aceptabilidad. NEPHROCHECK® tiene una probabilidad del 48% de ser coste-efectivo, con un umbral de 20.000 £/AVAC, aumentando al 54% con un umbral de 50.000 £/AVAC.
Análisis de subgrupos	Análisis de subgrupos (postoperatorio de CCV): · 205 £ por 0,011 AVAC por paciente. · RCEI: 18.617 £ por cada AVAC adicional. · BIN: 0,001 AVAC · BIMN: 20 £ NEPHROCHECK® tiene una probabilidad del 50% de ser coste-efectivo en este subgrupo de pacientes, con un umbral de 20.000 £/AVAC, aumentando al 54% con un umbral de 50.000 £/AVAC.
Análisis de sensibilidad	Se realizó una serie de análisis de sensibilidad unidireccionales, con 5.000 simulaciones. NEPHROCHECK® sigue siendo coste-efectivo en los siguientes supuestos: · Cuando se asume que el 25%, 50% o el 100% de los resultados FP son realmente VP (con la incidencia de IRA aumentando al 40%, 49% y 66%, respectivamente). NEPHROCHECK® deja de ser coste-efectivo en los siguientes supuestos: · Cuando el horizonte temporal es reducido a ≤ 20 años. · El coste de la prueba se incrementa ≥ 50%. · La incidencia de IRA en UCI se reduce a ≤ 20%. · El impacto de la intervención precoz sobre la IRA se reduce a ≤ 10% de reducción del riesgo de IRA. · El coste de la intervención precoz para prevenir la IRA aumenta a 500 £ u 800 £ (205 £ en el caso base). · Los resultados FP se asocian con incremento de mortalidad en UCI de ≥ 5%. · Se asume que un resultado negativo conlleva un ahorro de costes de 100 £ (debido a menor monitorización) y un incremento de mortalidad del 10% para los FP.
Conflicto de intereses	Uno de los autores recibió honorarios de Alere. Otro de los autores recibió honorarios de ChemoCentryx, para asuntos distintos al presente trabajo.
Financiación	*The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme*, parte del *National Institute for Health Research (NIHR)* del Reino Unido.

Autor y año	Berdugo 2019 (72)
País o región	Estados Unidos
Tipo de estudio	Estimación de impacto presupuestario
Población de estudio	Pacientes ingresados en planta de hospitalización.
Intervención	Evaluación clínica habitual + NEPHROCHECK® vs evaluación clínica habitual.
Perspectiva y horizonte temporal	Sistema hospitalario que trata a 10.000 pacientes anualmente, con un horizonte temporal de un año.
Estructura del modelo	El impacto presupuestario neto se calcula como la diferencia entre los costes incrementales y los ahorros incrementales del empleo de evaluación clínica habitual + NEPRHOCHECK® vs evaluación clínica habitual. Si los ahorros incrementales superan los costes incrementales, el uso del biomarcador resultaría en ahorros netos para el presupuesto hospitalario.
Principales parámetros	Costes estimados en dólares estadounidenses (2017), utilizando el componente médico del índice de precios de consumo. Pacientes tratados anualmente en el hospital: 10.000. Riesgo estimado de IRA en pacientes hospitalizados: 10%. Frecuencia de adopción del biomarcador: 50%. Distribución del tipo de pagador: Medicare o Medicaid 50%, seguro comercial 40%, sin seguro médico 10%. Eficacia diagnóstica: - Evaluación habitual: sin IRA 43%, IRA KDIGO-1 39%, IRA KDIGO-2 14%, IRA KDIGO-3 4% - Evaluación habitual + biomarcador: sin IRA 55%, IRA KDIGO-1 39%, IRA KDIGO-2 5%, IRA KDIGO-3 1%. Días de ingreso en UCI: sin IRA, 1; IRA KDIGO-1, 2, IRA KDIGO-2, 3, IRA KDIGO-3, 5. Días de ingreso hospitalario (no UCI): sin IRA, 4, IRA KDIGO-1, 7, IRA KDIGO-2, 8, IRA KDIGO-3, 11. Porcentaje de pacientes con reingresos por cualquier causa en 30 días: sin IRA 9%, IRA KDIGO-1 16%, IRA KDIGO-2 22%, IRA KDIGO-3 29%. Costes: día de ingreso en UCI 5.000$, día de ingreso en planta 2.500$, coste de reingreso 9.000$. Número de tests de biomarcador por paciente: 2. Coste estimado por uso de biomarcador: 277$.
Variables de resultado	Diferencia entre los costes incrementales y los ahorros incrementales.

Principales asunciones y limitaciones	Principal asunción: NEPHROCHECK® identifica pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA en un estadio precoz al de la evaluación habitual, lo que permite que los pacientes reciban tratamiento preventivo más pronto, lo que potencialmente reduce el nivel de gravedad o evita la aparición de IRA. El modelo asume que no hay diferencias en la distribución de la gravedad de la enfermedad, uso de recursos sanitarios o costes entre los distintos tipos de pagadores. Hay tres tipos de costes asociados con la determinación del biomarcador: medidor, cartuchos, y calibración. El caso base asume que el hospital ya ha adquirido los medidores. A falta de datos de vida real, la estimación de los parámetros se basó en revisiones bibliográficas y la opinión de expertos.
Resultados	
Análisis principal	Coste incremental de 138.500$, ahorro incremental de 927.604$, lo que resulta en ahorro neto estimado de 789.104$ (1.578$ por paciente evaluado).
Análisis de sensibilidad	Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos, introduciendo variaciones de ±10% en distintos parámetros, como la incidencia de IRA o el tipo de pagador. Los análisis de sensibilidad probabilísticos se realizaron mediante simulaciones de Monte Carlo repetidas 5.000 veces con valores obtenidos aleatoriamente de distribuciones de probabilidad preespecificadas para cada parámetro. Análisis de sensibilidad determinístico: en todos los casos, la adición del biomarcador resultó en ahorros netos. Los resultados fueron más sensibles a cambios en el porcentaje de pacientes con IRA estadio KDIGO 1, con una variación de ahorro neto de entre 640.837 y 937.372$ (entre 1.282 y 1.875$ por paciente evaluado) para variaciones de ±10% con respecto al caso base. Análisis de sensibilidad probabilístico: la adición del biomarcador resultó en ahorros netos en el 99% de las iteraciones, con ahorros de entre 50.308 y 3.971.514$ (entre 101 y 7.943$ por paciente evaluado).
Conflicto de intereses	Los autores del artículo son empleados de bioMérieux o de Analysis Group, empresa consultora que recibió financiación para este estudio por parte de bioMérieux.
Financiación	Realización del estudio y costes de publicación financiados por bioMérieux.
Autor y año	**Jacobsen 2021 (70)**
País o región	Reino Unido
Tipo de estudio	Coste-efectividad
Población de estudio	Caso base: adultos (≥ 18 años) ingresados en planta de hospitalización con riesgo de IRA (función renal monitorizada). Subgrupos: ingresados en UCI, postoperatorio de CCV.

Intervención	NEPHROCHECK®, NGAL (más evaluación clínica habitual: determinación de Crs y diuresis) vs evaluación clínica habitual*.
Perspectiva y horizonte temporal	Perspectiva del SNS
Estructura del modelo	Desarrollado a partir del modelo de Hall *et al*.: árbol de decisión y modelo de Markov modificado. El árbol de decisión (fase diagnóstica, hasta los 90 días) separa a los pacientes en cohortes según su estado de IRA y los resultados de la prueba; en función de esto pasan al modelo de Markov (fase crónica, por toda la vida), que describe el progreso del paciente durante la estancia hospitalaria y el seguimiento tras el alta.
Principales parámetros	Costes estimados en libras esterlinas (2017/2018). Tasa de descuento anual: 3,5%. Edad de inicio 63 años, proporción de mujeres 54,3. Incidencia de IRA durante hospitalización: 9,2%. NEPHROCHECK®: Coste de la prueba 92,26 £ (empleando Astute 140 Meter®), Punto de corte AKIRISK® 0,3, sensibilidad 75%, especificidad 61%. RR de IRA como resultado del tratamiento precoz: 0,768. Umbral de coste-efectividad: 20.000 £ / AVAC adicional.
Variables de resultado	AVAC, RCEI, BIN, BIMN, curvas de aceptabilidad coste-beneficio.
Principales asunciones y limitaciones	- El periodo de hospitalización es de un máximo de 90 días, en ciclos de un día. - El periodo de seguimiento abarca desde el día 90 a toda la vida, limitado a 100 años, en ciclos anuales. En el periodo de seguimiento se aplica una corrección de medio ciclo. - La prueba se realiza una sola vez. - Los casos FP no tienen consecuencias negativas. - El modelo no captura la posibilidad de mejoría de la ERC, y presenta una baja probabilidad de mejorar o progresar entre los estadios de ERC.
Resultados	
Análisis principal	Análisis probabilístico con 1.000 simulaciones de Monte Carlo. <u>Caso base</u>: · 38 £ por 0,00036 AVAC por paciente · ICER: 105.965 £ por cada AVAC adicional La curva de aceptabilidad coste-efectividad muestra que NEPHROCHECK® tiene una probabilidad del 32% de ser coste-efectivo frente a tratamiento estándar, con un umbral de 20.000 £/ AVAC.

Análisis de subgrupos	Análisis de subgrupos (ingresados en UCI): · 32 por 0,00039 AVAC por paciente. · RCEI: 82.079 por cada AVAC adicional. Probabilidad del 32,8% de ser coste-efectivo en este subgrupo de pacientes, con un umbral de 20.000 £/AVAC. Análisis de subgrupos (postoperatorio de CCV): · 74 £ por 0,00016 AVAC por paciente · RCEI: 465.544 £ por cada AVAC adicional. Probabilidad del 8,1% de ser coste-efectivo en este subgrupo de pacientes, con un umbral de 20.000 £/AVAC.
Análisis de sensibilidad	Supuestos que aumentan la probabilidad de que la prueba sea coste-efectiva: - Incluir un aumento de coste diario a pacientes con IRA durante el ingreso en planta de hospitalización o UCI. - Aplicar costes a largo plazo y riesgo de mortalidad adicional si el paciente ingresa en UCI. - Asumir un exceso de riesgo de ERC de por vida en pacientes que sufren IRA durante el ingreso. - Aplicar una prevalencia de IRA mayor. Supuestos que reducen la probabilidad de que la prueba sea coste-efectiva: - No incluir los costes de la TRS. - Incrementar el número de test realizados a 2. - Aplicar un riesgo de mortalidad aumentado (RR 1,5) a los resultados FP.
Conflicto de intereses	Los autores declaran no tener conflicto de intereses.
Financiación	Los resultados de esta publicación son parte de un proyecto más amplio financiado por el NIHR y encargado a través del *Diagnostic Assessment Programme* del NICE, proyecto número 12/88/97.
Autor y año	**Brazzelli 2022 (71)**
País o región	Reino Unido
Tipo de estudio	Coste-efectividad
Población de estudio	Caso base: adultos (≥ 18 años) ingresados en planta de hospitalización y en los que se está controlando la función renal (por lo tanto, con riesgo de IRA), que podrían ser candidatos de ingreso en UCI. Se estimaron 2 casos base: uno en el que el test NGAL puede evitar la aparición de IRA, y otro en el que no. Subgrupos: ingresados en UCI, postoperatorio de CCV.
Intervención	NEPHROCHECK®, NGAL, (más evaluación clínica habitual: determinación de Crs y diuresis) vs evaluación clínica habitual*.
Perspectiva y horizonte temporal	Perspectiva del SNS y de servicios sociales.

Estructura del modelo	Modelo desarrollado a partir de una revisión del modelo de Hall *et al.* Árbol de decisión y modelo de Markov modificado. El árbol de decisión (hasta los 90 días) separa a los pacientes en cohortes según su estado de IRA y su evolución a ingreso en UCI o no; a continuación, la cohorte superviviente de cada trayectoria en el árbol de decisión entra en un modelo de Markov con un horizonte temporal de toda la vida, que comprende seis estados de salud mutuamente excluyentes: seguimiento ambulatorio, ERC (estadios 1-4), enfermedad renal terminal que no requiere diálisis, diálisis, post-trasplante y muerte.
Principales parámetros	Costes estimados en libras esterlinas (2017/2018). Tasa de descuento anual: 3,5%. Edad de inicio 63 años, proporción de mujeres 54,3. Incidencia de IRA durante hospitalización: 9,2%. NEPHROCHECK®: Coste de la prueba 92,26 £ (empleando Astute 140 Meter®), punto de corte AKIRISK® 0,3, sensibilidad 75%, especificidad 61%. RR de IRA como resultado del tratamiento precoz: 0,77. Umbral de coste-efectividad: 20.000 £ / AVAC adicional.
Variables de resultado	AVAC, RCEI, BIN, BIMN, curvas de aceptabilidad coste-beneficio.
Principales asunciones y limitaciones	- El periodo de hospitalización es de un máximo de 90 días, en ciclos de un día. - El periodo de seguimiento abarca desde el día 90 a toda la vida, limitado a 100 años, en ciclos anuales. En el periodo de seguimiento se aplica una corrección de medio ciclo. - La prueba se realiza una sola vez. - Los casos FP o FN no tienen consecuencias negativas. - En el modelo de Markov se asume que un paciente puede desarrollar ERC asociada al diagnóstico índice de IRA sólo durante el primer ciclo. Posteriormente se aplica el riesgo poblacional. - Para la proporción de la cohorte que no desarrolla ERC, el caso base asume que los costes del seguimiento a largo plazo y el riesgo de mortalidad no depende de los eventos de la fase aguda del modelo.
Resultados	
Análisis principal	Análisis probabilístico con 1.000 simulaciones de Monte Carlo. Caso base: · NEPHROCHECK® dominado por determinación de NGAL. · RCEI: 101.546 £ por cada AVAC adicional La curva de aceptabilidad coste-efectividad muestra que NEPHROCHECK® tiene una probabilidad del 31,9% de ser coste-efectivo frente a tratamiento estándar, con un umbral de 20.000 £/ AVAC.

Análisis de subgrupos	Análisis de subgrupos (ingresados en UCI): · 36 £ por 0,00004 AVAC por paciente. · RCEI: 87.368 £ por cada AVAC adicional. Probabilidad del 34,2 % de ser coste-efectivo frente a tratamiento estándar en este subgrupo de pacientes, con un umbral de 20.000 £/AVAC. Análisis de subgrupos (postoperatorio de CCV): · NEPHROCHECK® dominado por determinación de NGAL · RCEI: 484.944 £ por cada AVAC adicional. Probabilidad del 9,6 % de ser coste-efectivo frente a tratamiento estándar en este subgrupo de pacientes, con un umbral de 20.000 £/AVAC.
Análisis de sensibilidad	Se realizaron 15 análisis de sensibilidad, con resultados altamente inciertos, que no identifican una opción de biomarcador que sea claramente óptima. La probabilidad de coste-efectividad de NEPHROCHECK® con un umbral de 20.000 £ por AVAC varió entre un 0-15% si se asume que la determinación de NGAL también puede prevenir la IRA. Cuando se asume que la determinación de NGAL no puede prevenir, sino tan sólo disminuir la gravedad de la IRA, la probabilidad de coste-efectividad de NEPHROCHECK® varía entre 0-99% según los análisis de sensibilidad.
Conflicto de intereses	Una autora es miembro comité de financiación del NIHR.
Financiación	Proyecto financiado por el NIHR, con número 128897.

*En esta tabla sólo se presentan los datos del análisis de NEPHROCHECK®. AVAC: años de vida ajustado por calidad, BIN: beneficio incremental neto, BIMN: beneficio incremental monetario neto, CCV: cirucgía cardiovascular, Crs: creatinina sérica, ERC: enfermedad renal crónica, FP: falso positivo, IRA: insuficiencia renal aguda, RR: riesgo relativo, UCI: unidad de cuidados intensivos, RCEI: razón de coste-efectividad incremental, SNS: Sistema Nacional de Salud, VP: verdadero positivo.

ANEXO 8. Riesgo de sesgo de los estudios de evaluación económica

Pregunta	Hall (69)	Jacobsen (70)	Brazzelli (71)
Relevancia			
1. ¿La población es relevante?	Sí	Sí	Sí
2. ¿Falta alguna intervención importante?	No	No	No
3. ¿Falta algún resultado relevante?	No	No	No
4. ¿Es aplicable el contexto (escenarios y circunstancias)?	Sí	Sí	Sí
Valoración global de la relevancia	**Suficiente**	**Suficiente**	**Suficiente**
Credibilidad			
Validación	**Neutro**	**Neutro**	**Neutro**
1. ¿Es suficiente la validación externa del modelo para que sus resultados sean creíbles a la hora de tomar una decisión?	No hay suficiente información	No hay suficiente información	No hay suficiente información
2. ¿Es suficiente la verificación interna del modelo para que sus resultados sean creíbles a la hora de tomar una decisión?	No hay suficiente información	No hay suficiente información	No hay suficiente información
3. Tiene el modelo suficiente validez aparente para que sus resultados sean creíbles a la hora de tomar una decisión?	Sí	Sí	Sí
Diseño	**Fuerte**	**Fuerte**	**Fuerte**
4. ¿Es adecuado el diseño del modelo para su problema de decisión?	Sí	Sí	Sí
Datos	**Fuerte**	**Fuerte**	**Fuerte**
5. ¿Los datos utilizados para rellenar el modelo son adecuados para su problema de decisión?	Sí	Sí	Sí
Análisis	**Fuerte**	**Fuerte**	**Fuerte**
6. ¿Fueron adecuados los análisis realizados con el modelo para fundamentar su problema de decisión?	Sí	Sí	Sí

7. ¿Se han evaluado adecuadamente los efectos de la incertidumbre?	Sí	Sí	Sí
Reporte	**Fuerte**	**Fuerte**	**Fuerte**
8. ¿Fue adecuada la información del modelo para fundamentar su problema de decisión?	Sí	Sí	Sí
Interpretación	**Fuerte**	**Fuerte**	**Fuerte**
9. ¿Fue justa y equilibrada la interpretación de los resultados?	Sí	Sí	Sí
Conflicto de interés	**Fuerte**	**Fuerte**	**Fuerte**
10. ¿Existe algún conflicto de interés?	No	No	No
11. Si existían posibles conflictos de intereses, ¿se tomaron medidas para resolverlos?	No aplica	No aplica	No aplica
Valoración global de credibilidad	**Suficiente**	**Suficiente**	**Suficiente**