

# Algoritmo predictivo para monitorizar y evaluar el impacto de los tratamientos en trasplante de riñón

Predictive algorithm to monitor and  
evaluate the impact of treatments in  
kidney transplantation

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y  
Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y  
Emergentes

**AGÈNCIA DE QUALITAT I AVALUACIÓ SANITÀRIES DE CATALUNYA  
(AQuAS)**

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías y Productos Sanitarios, Redes Nacionales de Salud

Salut/Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya



Generalitat  
de Catalunya



# Algoritmo predictivo para monitorizar y evaluar el impacto de los tratamientos en trasplante de riñón

Predictive algorithm to monitor and  
evaluate the impact of treatments in  
kidney transplantation

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y  
Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y  
Emergentes

**AGÈNCIA DE QUALITAT I AVALUACIÓ SANITÀRIES DE CATALUNYA  
(AQuAS)**

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



**Salut/** Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya



**Algoritmo predictivo para monitorizar y evaluar el impacto de los tratamientos en trasplante de riñón / Iván Prieto Durán, Carolina Moltó-Puigmartí, Berta Mestre Lleixà, José Ibeas, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco-Hidalgo.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2025. — 78 p; 24 cm. — (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes)

1. Trasplante de riñón 2. Tratamientos renales 3. Algoritmo

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya  
III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Prieto Durán I, Moltó-Puigmartí C, Mestre Lleixà C, Ibeas J, Estrada Sabadell MD, Vivanco-Hidalgo RM.

**Algoritmo predictivo para monitorizar y evaluar el impacto de los tratamientos en trasplante de riñón.** Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2025 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad.

Nipo: 133-25-076-3

DOI: 10.62727/DSalut.AQUAS/13303

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé que va a tener un impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

El documento se ha desarrollado siguiendo la plantilla de ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes elaborada por la RedETS, en este caso adaptada a la evaluación de tecnologías de salud digital que incorporan inteligencia artificial (IA). La adaptación está en fase de pilotaje y se ha llevado a cabo por AQUAS, en colaboración con expertos técnicos de la Fundació TIC Salut Social, y ha consistido en la incorporación de diversos apartados y subapartados que recogen los dominios, dimensiones y subdimensiones relevantes para la evaluación de la IA provenientes del "Marco de evaluación de tecnologías sanitarias: Adaptación para la evaluación de tecnologías de salud digital" de la RedETS publicado en el año 2023 (1). Concretamente, se ha incorporado el apartado de aspectos técnicos, con sus correspondientes subapartados. Además, se han incorporado los subapartados de rendimiento diagnóstico/pronóstico y seguridad técnica en el apartado de Resultados de la aplicación de la tecnología, Impacto medioambiental en el apartado de "Impactos", y "Monitorización postimplantación" dentro del apartado de "Difusión e introducción esperada de la tecnología". Los apartados y subapartados nuevos que no son autoexplicativos se definen brevemente a lo largo de la plantilla para mayor claridad.

# Información preliminar

## Autoría:

**Iván Prieto Durán.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**Carolina Moltó Puigmartí.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**Berta Mestre Lleixà.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**José Ibeas.** Servicio de Nefrología. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona.

**Maria-Dolors Estrada Sabadell.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

**Rosa Maria Vivanco-Hidalgo.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

## Otros participantes

**Roland Pastells-Peiró.** Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

## Coordinación

**Dirección científica:** Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**Coordinación técnica:** Jessica Ruiz-Baena. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

**Coordinación metodológica:** Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

**Coordinación administrativa:** Roland Pastells-Peiró. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

# Agradecimientos

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a **Predict4Health®** la información facilitada mediante las consultas puntuales realizadas.

# Declaración de conflicto de intereses

Las personas autoras declaran que no tienen conflictos de intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) 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 Sistema Nacional de Salud (SNS) de 23 de junio de 2023.

# Índice

<b>ÍNDICE</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>14</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>15</b>
<b>I. DATOS GENERALES</b>	<b>17</b>
I.1 Nombre de la tecnología	17
I.2 Compañía comercial o elaboradora del producto	17
I.3 Breve descripción de la tecnología evaluada	18
I.3.1 Predigraft®	19
I.3.2 KidneyCare®	20
I.4 Multidisciplinariedad del equipo	21
I.5 Población diana	21
I.6 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	21
I.7 Área de especialización/abordaje	23
I.8 Dirección web de documentos de referencia publicados	23
<b>II. IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE SE APLICA</b>	<b>25</b>
II.1 Incidencia y prevalencia	25
II.1.1 Incidencia	25
II.1.2 Prevalencia	26
II.2 Carga de la enfermedad	27

<b>III. DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA</b>	<b>29</b>
III.1 Grado de desarrollo y uso de la tecnología	29
III.2 Tipo y uso de la tecnología	30
III.3 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	30
III.4 Relación con tecnologías previas	30
III.5 Tecnología complementaria o alternativa en uso actual	31
III.6 Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual	31
III.7 Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	32
<b>IV. REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA</b>	<b>33</b>
IV.1 Requerimientos de infraestructura y formación	33
IV.2 Coste y precio unitario	33
<b>V. ASPECTOS TÉCNICOS</b>	<b>35</b>
V.1 Efectividad técnica o rendimiento	35
V.1.1 Datos de entrenamiento	35
V.1.2 Métricas de evaluación	36
V.2 Generalizabilidad y reproducibilidad	36
V.3 Trazabilidad	36
V.3.1 Gestión de registros	36
V.3.2 Gestión de errores y excepciones	37
V.3.3 Gestión del modelo	37
V.4 Accesibilidad	37
V.4.1 Perceptibilidad	37
V.4.2 Operatividad	38
V.4.3 Comprensibilidad	38
V5 Usabilidad y experiencia de la persona usuaria	38
V.5.1 Navegabilidad, legibilidad y coherencia	38
V.6 Integración tecnológica	39
V.6.1 Estandarización y reutilización del código y de los datos	39
V.6.2 Adaptabilidad (interoperabilidad, escalabilidad, integración de datos, transferibilidad)	39
V.6.3 Estabilidad técnica	41

V.7 Aspectos éticos del modelo (iBox™)	42
V.7.1 Equidad y justicia	42
V.7.2 Explicabilidad y transparencia	42
V.7.3 Rendimiento de cuentas	43
V.8 Privacidad y seguridad de los datos	43
V.8.1 Seguridad de los datos	43
V.8.2 Ciberseguridad	44
V.8.3 Modelos y API externas	44
<b>VI. RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA</b>	<b>45</b>
VI.1 Eficacia/Efectividad	46
VI.1.1 Utilidad pronóstica	46
VI.2 Seguridad	49
VI.3 Resultados sobre aspectos económicos	49
VI.4 Resultados sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales, políticos y culturales	50
VI.4.1 Aspectos organizativos	50
VI.4.2 Aspectos éticos, sociales, legales, políticos y culturales	50
<b>VII. IMPACTO DE LA TECNOLOGÍA</b>	<b>51</b>
VII.1 Limitaciones de la evaluación realizada	51
VII.2 Impacto en salud	51
VII.3 Impacto económico de la tecnología	53
VII.4 Impacto organizativo, ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	53
VII.5 Impacto medioambiental de la tecnología	55
<b>VIII. DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADA DE LA TECNOLOGÍA</b>	<b>57</b>
VIII.1 Monitorización postimplantación	57
<b>IX. INVESTIGACIÓN EN CURSO Y RECOMENDACIONES</b>	<b>59</b>
IX.1 Investigación en curso	59
IX.2 Guías y directrices	62

<b>X. PUNTOS CLAVE</b>	<b>63</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>69</b>
Anexo 1. Estrategia de la búsqueda	69
Anexo 2. Criterios de selección de las publicaciones	72
Anexo 3. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos	74
Anexo 4. Referencias excluidas tras lectura del texto completo y motivo de exclusión	75
Anexo 5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	76
Anexo 6. Análisis de evidencia de los estudios incluidos	77



# Lista de abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
API	Interfaz de programación de aplicaciones (del inglés, <i>Application Programming Interface</i> )
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVD	Años vividos con discapacidad
AVP	Años de vida perdidos
CAC	Cociente de albúmina-creatinina
CENTRAL	Del inglés, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CNIL	Del francés, <i>Comission Nationale de l'Informatique et des Libertés</i>
dd-cfDNA	Ácido desoxirribonucleico circulante derivado del donante (de sus siglas en inglés, <i>donor derived cell free desoxiribonucleic nuclear acid</i> )
EAU	Del inglés, <i>European Associaton of Urology</i>
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE. UU.	Estados Unidos de América
EMA	Agencia Europea del Medicamento (del inglés, <i>European Medicines Agency</i> )
EMBASE	Del inglés, <i>Excerpta Medica dataBASE</i>
ERA-EDTA	Del inglés, <i>European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association</i>
ERC	Enfermedad renal crónica
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
FENIN	Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria
FGe	Filtración glomerular estimada
HCE	Historia clínica electrónica
HLA	Antígeno leucocitario humano (del inglés, <i>human leukocyte antigen</i> )
HTA	Evaluación de tecnologías sanitarias (del inglés, <i>Health Technology Assessment</i> )
IA	Inteligencia artificial
IC	Intervalo de confianza
ICTRP	Del inglés, <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
INAHTA	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (del inglés, <i>International Network of Agencies of Health Technology Assessment</i> )
ISN	Del inglés, <i>International Society of Nephrology</i>

LLM	Modelo de lenguaje extenso (del inglés, <i>Large Language Models</i> )
MA	Metaanálisis
mTOR	Del inglés, <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
MDR	Reglamento de Dispositivos Médicos (del inglés, <i>Medical Device Regulation</i> )
MFI	Intensidad media de fluorescencia (del inglés, <i>median fluorescence intensity</i> )
ML	Aprendizaje automático (del inglés, <i>machine learning</i> )
NA	No aplica
PICO-D-T	Población, Intervención, Comparador, Outcomes, Diseño y Tiempo
pmp	Por millón de población
PRISMA	Del inglés, <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
Px	Píxeles
REER	Registro Español de Enfermos Renales
RIC	Rango intercuartílico
RS	Revisión sistemática
SaaS	Software como Servicio (del inglés, <i>software as a service</i> )
SNS	Sistema Nacional de Salud de España
TEA	Tasa de excreción de albúmina
TNyE	Tecnología nueva y emergente
TRS	Tratamiento renal sustitutivo
UE	Unión Europea

# Lista de tablas

<b>Tabla 1</b> Criterios para la definición de ERC	21
<b>Tabla 2</b> Clasificación del daño renal según los niveles de la FGe	22
<b>Tabla 3</b> Clasificación del daño renal según los niveles de albuminuria	22
<b>Tabla 4</b> Resultados de probabilidad de supervivencia del injerto renal a los 7 años postevaluación, discriminación a los 7 años postevaluación y calibración*	47
<b>Tabla 5</b> Otros resultados de utilidad pronóstica	49
<b>Tabla 6</b> Estudios en curso relacionados con el algoritmo de predicción iBox™	60
<b>Tabla A1</b> Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos OVID.	69
<b>Tabla A2</b> Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos EMBASE.	70
<b>Tabla A3</b> Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos CENTRAL.	70
<b>Tabla A4</b> Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Web of Science.	70
<b>Tabla A5</b> Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Epistemonikos.	71
<b>Tabla A6</b> Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos International HTA Database.	71
<b>Tabla A7</b> Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos BRISA	71
<b>Tabla A8</b> Criterios de inclusión y exclusión de las publicaciones.	72
<b>Tabla A9</b> Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica sistemática excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión.	75
<b>Tabla A10</b> Evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2.	76
<b>Tabla A11</b> Tabla de evidencia de los análisis incluidos	77

# Lista de figuras

<b>Figura 1</b> Ejemplo gráfico de la interfaz de Predigraft®	20
<b>Figura A1</b> Diagrama de flujo PRISMA con la selección de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica sistemática realizada.	74
<b>Figura A2</b> Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, primera parte: riesgo de sesgo.	76
<b>Figura A3</b> Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, segunda parte: inquietudes sobre la aplicabilidad	76



# I. Datos generales

## I.1 Nombre de la tecnología

El algoritmo de predicción iBox™ es un algoritmo que predice la probabilidad de supervivencia del trasplante de riñón a 3, 5 y 7 años. Está basado en múltiples parámetros que reflejan tanto la función del injerto renal como la respuesta inmunitaria del receptor del trasplante, permitiendo monitorizar y evaluar el impacto de los tratamientos tras el trasplante renal.

## I.2 Compañía comercial o elaboradora del producto

El algoritmo de predicción iBox™ fue desarrollado por el Grupo de Trasplantes de París (*Paris Transplant Group*, INSERM UMR 970 / AP-HP / *University of Paris*) en 2018.

Existe un producto sanitario con autorización para comercializarse en la Unión Europea (UE) que incorpora el algoritmo de predicción iBox™, denominado Predigraft®, siendo este producto la única forma posible de utilizar el algoritmo de predicción iBox™ en la UE. Predigraft® es una plataforma diseñada para mejorar el cuidado de los pacientes con trasplante renal que utiliza el algoritmo de predicción iBox™ para integrar y procesar los datos de los pacientes. La empresa que diseñó la plataforma Predigraft® fue Cibiltech® empresa francesa fundada en 2019 y adquirida posteriormente por Predict4Health® en 2023. Predict4Health® tiene la licencia exclusiva de comercialización y distribución en la UE del algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft®.

Adicionalmente, en Estados Unidos (EE. UU.) se está desarrollando KidneyCare®, una plataforma multimodal que también incorpora el algoritmo de predicción iBox™, diseñada para proporcionar un monitoreo continuo y detallado de la salud del injerto renal, que además integra las pruebas AlloSure® y AlloMap Kidney®. En el caso de la plataforma KidneyCare®, la empresa que la está desarrollando es la americana CareDx® fundada en 1998. CareDx® es propietaria minoritaria de Cibiltech® y tiene la licencia exclusiva de comercialización de iBox™ en los EE. UU. a través de la plataforma multimodal KidneyCare®.

## I.3 Breve descripción de la tecnología evaluada

El algoritmo de predicción iBox™ realiza las predicciones a partir de los coeficientes de regresión  $\beta$  estimados a partir de un modelo multivariable de Cox. Este algoritmo integra datos funcionales, clínicos, inmunológicos e histológicos de los pacientes para predecir el riesgo de fracaso del injerto renal a los 3, 5 y 7 años después del trasplante renal.

Para el desarrollo del algoritmo de predicción iBox™ se utilizó una cohorte de 4.000 pacientes procedentes de cuatro centros hospitalarios franceses. Además, la validación externa se realizó en una cohorte con un total de 3.557 pacientes, de los cuales 2.129 provenían de tres centros hospitalarios de la UE (dos de Francia y uno de Bélgica) y 1.428 de EE. UU. Adicionalmente, se realizó otra validación externa en pacientes receptores de trasplante renal reclutados para tres ensayos clínicos de fase II y III donde se evaluaron diferentes tratamientos farmacológicos en cohortes de pacientes con trasplante renal (2).

En el algoritmo de predicción iBox™ se pueden incluir hasta ocho datos diferentes de los pacientes trasplantados para que pueda establecer la predicción de supervivencia del injerto renal a 3, 5 y 7 años (3, 4). Los datos que pueden incluirse son:

- [1] Datos funcionales: tiempo desde el trasplante renal hasta la evaluación del riesgo de rechazo con el algoritmo de predicción iBox™ (medido en meses);
- Datos clínicos:
  - [2] Filtrado glomerular estimado (FGe),
  - [3] Proteinuria;
- [4] Datos inmunológicos: concentración de los anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (anti-HLA, del inglés *anti-human leukocyte antigen*) cuantificados mediante la intensidad media de fluorescencia (MFI, del inglés *median fluorescence intensity*);
- Datos histológicos provenientes de una biopsia del tejido renal:
  - [5] Inflamación de la microcirculación: glomerulitis y capilaritis peritubular,
  - [6] Inflamación intersticial y tubulitis,
  - [7] Glomerulopatía por trasplante e intersticial,
  - [8] Atrofia por fibrosis tubular intersticial.

Recientemente en 2022, el algoritmo de predicción iBox™ obtuvo la calificación favorable por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) como variable de eficacia secundaria —medidas adicionales de los efectos de una intervención que no son el objetivo principal del estudio, pero que proporcionan información valiosa sobre otros aspectos del tratamiento— para los ensayos clínicos que investigan los nuevos fármacos inmunosupresores para el tratamiento de los pacientes con trasplante renal (5). Para la obtención de dicha autorización se ha tenido en cuenta la cohorte inicial de 4.000 pacientes (2) y su validación en 4 cohortes más: dos cohortes de centros hospitalarios y dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III (6, 7).

Cabe destacar que para la valoración de la EMA se analizaron dos versiones del algoritmo de predicción iBox™: una versión completa de iBox™, donde se incluyeron los ocho datos anteriormente comentados y una versión abreviada, donde se incluyeron todos los datos excepto las cuatro características histológicas. Sin embargo, la EMA sugiere que, teniendo en cuenta la diferencia mínima en el rendimiento de las dos versiones y el requisito de un procedimiento invasivo (biopsia renal) para la versión completa, la versión abreviada puede ser el algoritmo de predicción recomendado para la práctica clínica habitual (5). Además, se determinó que el parámetro funcional del tiempo desde el trasplante hasta la evaluación del riesgo mediante el algoritmo de predicción iBox™ se fijaría a los 12 meses (1 año) del trasplante renal y la predicción de riesgo de rechazo del injerto renal a 5 años vista (excluyendo la predicción a 3 y 7 años) (5).

La *Food and Drug Administration (FDA)* está evaluando actualmente la posibilidad de incorporar el algoritmo de predicción iBox™ como variable subrogada en los ensayos clínicos (8), entendiendo variable subrogada como una medida indirecta que se utiliza como sustituto de un resultado clínico directo. En el contexto europeo, la EMA sugirió que se requería un desarrollo adicional del algoritmo de predicción de iBox™ con vistas a una posible calificación futura como variable subrogada en los ensayos clínicos (5).

### 1.3.1 Predigraft®

Como se ha comentado anteriormente, el algoritmo de predicción iBox™ se encuentra integrado en la plataforma Predigraft®, distribuida por Predict4Health® que tiene la licencia exclusiva de comercialización y distribución en la UE. Desde junio de 2021, Predigraft® dispone de marcado CE como dispositivo médico de clase IIa según el Reglamento de Dispositivos Médicos (MDR, de sus siglas en inglés, *Medical Device Regulation*) de la UE (Reglamento 2017/745) para predecir la supervivencia individual del trasplante renal a largo plazo (9). En la Figura 1 se observa la interfaz de Predigraft®, donde se observa la manera de mostrar los valores pronósticos de la herramienta.

Figura 1. Ejemplo gráfico de la interfaz de Predigraft®



Fuente de la imagen: extraída de (10).

A pesar de que la empresa comercializadora y distribuidora comercialice el producto como una herramienta basada en inteligencia artificial (IA) (11), en el artículo científico publicado en 2019 donde se expone el desarrollo y validación del algoritmo de predicción iBox™, no se utiliza la terminología de IA (2). Sin embargo, sí que se explicita que el algoritmo se basa en un modelo de coeficientes de regresión  $\beta$  estimados a partir de un modelo multivariable de Cox, considerándose como un modelo estadístico clásico (2). Cabe destacar que en publicaciones más recientes en 2022 sí que se refieren a iBox como un algoritmo basado en IA (4), pero no se especifica en ningún momento si entre 2019 y 2022 el algoritmo ha evolucionado desde un modelo basado en estadística clásica a uno con elementos de IA más avanzados.

### 1.3.2 KidneyCare®

Por otro lado, actualmente existe otra plataforma en desarrollo que incluye el algoritmo de predicción iBox™ denominada KidneyCare® en EE. UU. En este caso, además del algoritmo de predicción iBox™ incluye dos pruebas genómicas, AlloSure® y AlloMap Kidney® (12). AlloSure® es una prueba no invasiva para medir el ácido desoxirribonucleico (ADN) libre de células que proviene del donante (dd-cfDNA) que se ha propuesto como biomarcador del pronóstico del trasplante renal. La prueba está destinada a evaluar la probabilidad de rechazo del injerto renal en los pacientes receptores con sospecha clínica de rechazo e informar en la toma de decisiones clínicas con respecto a la necesidad de una biopsia renal en dichos pacientes (al menos 2 semanas después del trasplante renal junto con la evaluación clínica estándar) y guiar la decisión clínica sobre el tratamiento inmunosupresor a indicar. Actualmente, solo se dispone de estudios en marcha (12). Por otro lado, AlloMap Kidney® es una prueba de perfil de expresión génica diseñada para evaluar el riesgo de rechazo del injerto renal en pacientes trasplantados. Utiliza una muestra de sangre para medir la actividad inmunológica y predecir el rechazo mediado por anticuerpos y el rechazo mediado por células T (12).

## I.4 Multidisciplinariedad del equipo

En el diseño y desarrollo de tecnologías sanitarias de valor predictivo es relevante la participación de un equipo de profesionales multidisciplinario, incluyendo, entre otros, los perfiles de científicos de datos, profesionales clínicos, expertos en ética, expertos en ciencias sociales y expertos legales. Sin embargo, en el caso del algoritmo de predicción iBox™, no se ha podido evaluar la composición y roles del equipo que ha diseñado y desarrollado el algoritmo.

## I.5 Población diana

Mujeres y hombres en edad adulta ( $\geq 18$  años) con trasplante renal de donante humano (aloinjerto) vivo o cadáver.

## I.6 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

El algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft® se aplica a pacientes a quienes se les ha realizado un trasplante de riñón de donante humano (aloinjerto) vivo o cadáver. Este trasplante de riñón se engloba dentro del grupo de terapias conocidas como tratamiento renal sustitutivo (TRS), y se realiza en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados.

La ERC es uno de los principales problemas de salud pública del mundo y se define por la presencia de uno o más marcadores de daño renal o disminución de la tasa de FGe (FGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) durante al menos más de tres meses (13). Los marcadores de daño renal para diagnosticar la ERC están detallados en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Criterios para la definición de ERC

Presencia de uno de los siguientes criterios durante al menos más de 3 meses	
<b>Marcadores de daño renal (uno o más)</b>	Albuminuria (TEA $\geq 30$ mg/24 h; CAC $\geq 30$ mg/g)
	Anormalidades en el sedimento urinario
	Anormalidades electrolíticas y otras debidas a trastornos tubulares
	Anormalidades estructurales detectadas por imágenes
	Historia de trasplante renal
<b>Disminución de la tasa de FGe</b>	Tasa de FGe $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>

Abreviaturas: CAC: Cociente de albúmina-creatinina; TEA: Tasa de excreción de albúmina; FGe: Filtración glomerular estimada.

Fuente (13).

El daño renal se ha clasificado en 6 categorías o grados en función de los niveles de la FGe, considerándose ERC a partir del G2 (**Tabla 2**) y 3 categorías en función de los niveles de albuminuria, estableciéndose ERC a partir del grado A1 (**Tabla 3**) (13, 14).

**Tabla 2.** Clasificación del daño renal según los niveles de la FGe

Daño renal	FGe (mL/min/1,73 m2)	Descripción	
G1	≥90	Daño renal con FGe normal	
G2	60-89	Daño renal y ligero descenso de la FGe	
G3a	ERC	45-59	Descenso ligero-moderado de la FGe
G3b		30-44	Descenso moderado de la FGe
G4		15-29	Prediálisis
G5		<15	Diálisis

Abreviaturas: ERC: Enfermedad renal crónica; FGe: Filtración glomerular estimada; G: Grado.  
Fuente (13).

**Tabla 3.** Clasificación del daño renal según los niveles de albuminuria

Daño renal	TEA (mg/24 h)	CAC (mg/g)	CAC (mg/mmol)	Término
A1	<30	<30	<3	Normal o aumento leve
A2	30-300	30-300	3-30	Aumento moderado (ERC)
A3	>300	>300	>30	Aumento severo (ERC)

Abreviaturas: CAC: Cociente de albúmina-creatinina; TEA: Tasa de excreción de albúmina  
Fuente (13).

Los principales factores de riesgo de la ERC son la edad avanzada (a partir de los 60 años), la predisposición genética y las comorbilidades preexistentes, como la diabetes mellitus (especialmente la de tipo 2), la obesidad y la hipertensión arterial (15-17).

En cuanto a la sintomatología de los pacientes con ERC, varía en función del transcurso de la enfermedad y de los niveles de FGe. En las fases iniciales de la ERC, los pacientes generalmente no presentan síntomas, lo que puede llevar a una progresión silenciosa del daño renal y a peores resultados de salud a largo plazo (18, 19). El avance de la ERC se relaciona con un aumento en la repercusión clínica (náuseas, vómitos, malestar general, cansancio, etc.) y con complicaciones cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e ictus (20). En la etapa final de la ERC, los pacientes comienzan el TRS que hace incrementar aún más las complicaciones asociadas a la enfermedad y afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes (21). Los principales tipos de TRS disponibles son la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. A pesar del TRS, la esperanza de vida de los pacientes en diálisis es un 70 % menor que la de la población general. En el caso de los pacientes con trasplante renal, la esperanza de vida es aproximadamente un 40 % menor que la de la población general (22).

Según las recomendaciones de la guía del trasplante renal de la Asociación Europea de Urología (EAU, del inglés, *European Association of Urology*) (23) y una revisión de la literatura sobre el manejo terapéutico de la ERC de aquellos pacientes que requieren un trasplante de riñón (24), el manejo de estos pacientes consiste en el tratamiento inmunosupresor dividido en un tratamiento de inducción y un tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de inducción se administra en el momento del trasplante renal o alrededor de ese momento y se asocia a una mayor inmunosupresión que la terapia de mantenimiento, con la finalidad de prevenir el rechazo agudo y permitir minimizar o evitar los agentes inmunosupresores de mantenimiento, los cuales causan toxicidad. El tratamiento de inducción suele consistir en anticuerpos biológicos (basiliximab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina 2 [IL-2]), glucocorticoides, anticuerpos reductores de las células T y belatacept (proteína de fusión que previene la activación de las células T). El tratamiento de mantenimiento suele iniciarse en el momento del trasplante y continuarse a largo plazo mientras sobreviva el aloinjerto. Los regímenes de mantenimiento pueden incluir glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), agentes antimetabólicos (micofenolato mofetilo, micofenolato sódico con recubrimiento entérico o azatioprina), inhibidores de mTOR (la diana de la rapamicina en mamíferos sirolimus o everolimus) o belatacept. Estos fármacos difieren en cuanto a su eficacia y perfil de efectos secundarios (incluido el riesgo de infecciones, neoplasias, enfermedades cardiovasculares y diabetes postrasplante), y estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de elegir un régimen para un paciente concreto (23, 24).

## I.7 Área de especialización/abordaje

La intervención (predicción mediante el uso del algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft®) y el comparador (predicción por parte del médico especialista) se realizan en unidades expertas en nefrología y urología, cuya ubicación es el ámbito hospitalario.

## I.8 Dirección web de documentos de referencia publicados

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica el día 14 de junio de 2024 (documentalista, RP) en la base de datos electrónica *International HTA Database* de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA), que contiene actualmente casi 18.000 registros, que no ha aportado ningún informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) referente al algoritmo de predicción iBox™.



# II. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

## II.1 Incidencia y prevalencia

### II.1.1 Incidencia

El *Registro Español de Enfermos Renales (REER)* (25) en su memoria anual del año 2022, muestra que, en los últimos diez años, el número de nuevos pacientes que necesitan TRS (pacientes con ERC G5) ha incrementado un 25 %, pasando de 120,7 personas por millón de población (pmp) en 2011 a 150 pmp en 2022 (25). La hemodiálisis es la modalidad de TRS con mayor incidencia (117,6 personas pmp) seguida de la diálisis peritoneal (24,6 personas pmp) y el trasplante renal (7,8 personas pmp). Por grupos de edad, el segmento de población que concentra el mayor número de pacientes que en su evolución necesitarán TRS es el de los mayores de 75 años (473,9 pacientes pmp), seguido del segmento de edad comprendido entre 65 y 74 años (415,1 pacientes pmp) (32). Por comunidades autónomas, las que tienen una mayor tasa de pacientes incidentes de TRS pmp son Asturias (192,1 pacientes pmp), Cataluña (182,4 pacientes pmp) y Canarias (169,0 pacientes pmp). En el otro extremo, con menor tasa de incidencia pmp, se sitúan Castilla-La Mancha (113,5 pacientes pmp) y Madrid (118,5 pacientes pmp) (25).

Por lo que respecta a los trasplantes de riñón a nivel mundial, según datos del *Registro Mundial de Trasplantes*, en 2021 se realizaron alrededor de 89.000 trasplantes de riñón (26). En Europa, la incidencia de este tipo de trasplante ha mostrado un crecimiento significativo en los últimos años, realizándose en 2021 aproximadamente unos 15.500 trasplantes de riñón (26). En España, en el año 2022 se realizaron un total de 3.404 trasplantes renales, lo que equivale a una tasa de 71,7 pacientes pmp, incrementándose un 15 % respecto a los del año anterior. El 90 % de los injertos renales provenían de donantes fallecidos y el 10 % restante de donantes vivos. Cabe destacar que tan solo el 2,4 % de los pacientes con trasplante renal, retornaban a la diálisis, con una tasa de entre el 2,4 % y el 2,9 % en los últimos 5 años (25).

## II.1.2 Prevalencia

A nivel mundial, según datos de un estudio recientemente publicado en 2024, la ERC representa una importante carga clínica afectando a 850 millones de personas (27).

Adicionalmente, según los datos del estudio *The Global Kidney Health Atlas* de 2019 a nivel mundial, indican que el número medio de personas que reciben TRS en todo el mundo es de 759 pmp, si bien la prevalencia varía mucho de un país o continente a otro en función del nivel de ingresos de los países (países con mayores ingresos se asocian a mayor prevalencia de ERC) (28).

En el ámbito del Estado español, el estudio epidemiológico EPIRCE realizado por profesionales sanitarios de Ourense, Santander y Madrid, halló en 2010 que la ERC afectaba aproximadamente al 10 % de la población adulta y a más del 20 % de los mayores de 60 años (según los propios autores, esas cifras probablemente estén infraestimadas por la ausencia de síntomas en las etapas iniciales del daño renal) (29). En 2018, el análisis de la información recogida en el estudio ENRICA, un estudio epidemiológico realizado por el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Madrid, mostró una prevalencia de la ERC del 15,1 % de la población. Por género, la prevalencia de la ERC en varones en ese mismo estudio fue del 23,1 % frente al 7,3 % en mujeres, incremento que podría ser explicado por la mayor prevalencia de factores de riesgo asociados a la ERC en varones (30).

La prevalencia de la ERC en sus fases más avanzadas (aquellas que requieren el TRS) ha crecido en España en la última década más de un 30 %. Según los datos del REER, el número de personas en TRS ya alcanza las 1.411 personas pmp, situándose en 66.982 los afectados (datos 2022). Por grupos de edad, el segmento de edad que concentra mayor población de TRS pmp es el de personas entre 65 y 74 años (3.410,6 pacientes pmp) (25). Por comunidades autónomas, la mayor prevalencia de pacientes con ERC y en TRS se da en Canarias (1.600,3 pacientes pmp), Cataluña (1.545,3 pacientes pmp) y Aragón (1.532,8 pacientes pmp), mientras que la menor prevalencia se produce en la comunidad autónoma de Islas Baleares (1.164,3 pacientes pmp), la ciudad autónoma de Ceuta (1.106,9 pacientes pmp) y la ciudad autónoma de Melilla (692,7 pacientes pmp) (25).

Además, según los datos del REER, el 55,4 % de los pacientes con TRS están con un trasplante renal funcional, siendo la hemodiálisis la segunda gran modalidad de tratamiento con un 39,8 % y la diálisis peritoneal con un 4,8 % (25). Cabe destacar que España es el segundo país del mundo en trasplantes renales, con una tasa de alrededor de 78 trasplantes renales pmp, justo por detrás de EE. UU. con una tasa de alrededor de 83 trasplantes pmp. En tercer lugar estaría Finlandia, con una tasa de alrededor de 58 trasplantes pmp (31).

## II.2 Carga de la enfermedad

La ERC es conocida mundialmente como la epidemia silenciosa por su alto impacto en salud pública y el desconocimiento que tiene la población acerca de ella. Se considera el destino final común a un gran conjunto de patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible. Tener ERC condiciona, por una parte, aumentar el riesgo de sufrir un episodio relacionado con la enfermedad vascular y, por otra parte, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar al paciente a necesitar TRS con diálisis o trasplante renal (32).

La importancia epidemiológica de la ERC se relaciona no solo con su elevada prevalencia, sino también por la significativa disminución en la calidad de vida, elevada morbimortalidad y coste sanitario y social que ello supone. En este escenario, la atención primaria es un pilar fundamental no solo en la detección precoz del daño renal, sino también en el manejo de los factores de progresión e incluso en el manejo de los estadios iniciales de sus complicaciones (19).

En 2017, según datos de un estudio realizado en 2018 con datos a nivel global, 1,2 millones de personas fallecieron a causa de ERC en todo el mundo, y la ERC provocó la pérdida de 35,8 millones de años ajustados por discapacidad (AVAD). Además, provocó 7,3 millones de años vividos con discapacidad (AVD) y 28,5 millones de años de vida perdidos (AVP) (33). Cabe destacar que se estima que la ERC se convertirá en la quinta causa mundial de muerte en el año 2040, por detrás de la cardiopatía isquémica, infartos, infecciones respiratorias del tracto inferior y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (34).

Adicionalmente, según datos de un estudio de 2024 a nivel nacional sobre la proyección de la carga clínica de la ERC, se estima que la prevalencia total de la ERC aumente de 5,14 millones de casos en 2022 a 5,68 millones de casos en 2027. Sin embargo, el número de pacientes sin diagnóstico de ERC se mantiene elevado y se calcula que solo será diagnosticado el 31,6 % de los pacientes con ERC en 2027. En concreto, se prevé que se diagnosticarán 1,80 millones de pacientes con ERC, mientras que 3,88 millones de pacientes con ERC no estarán diagnosticados. Todos estos datos sugieren que se prevé un aumento sustancial de la carga clínica de la ERC en los próximos años para el Sistema Nacional de Salud (SNS) español (35).

Es importante remarcar que la carga de la ERC no es únicamente clínica, sino que la ERC conlleva una elevada carga económica para los sistemas sanitarios. El coste anual de la ERC es al menos tan alto como el del cáncer o la diabetes, y se estima en >140.000 millones de euros anuales en Europa (36), y en >130.000 millones de dólares en EE. UU. (37), según datos de estudios publicados en 2021. En el ámbito nacional, la carga económica de la ERC proyectada en España se estimó en 4.290 millones de euros en 2022 y se prevé que ascienda a 4.890 millones de euros en 2027, con

un aumento del 13,8 %, según datos del estudio **Navarro González et al.**, a partir de una población virtual de 20 millones de individuos representativa de la población española, utilizando datos demográficos locales, bibliografía publicada y opinión de expertos clínicos (35).

# III. Desarrollo y uso de la tecnología

## III.1 Grado de desarrollo y uso de la tecnología

El algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft® se encuentra establecido, ya que tiene marcado CE como dispositivo médico de clase IIa desde junio de 2021 (9), pero aún no está comercializado, ya que se encuentra en fase de investigación en diferentes ensayos clínicos. Adicionalmente, en EE. UU. se está desarrollando otra plataforma (KidneyCare®), que incorporará el algoritmo de predicción iBox™ junto a otras dos pruebas (AlloSure® y la AlloMap Kidney®), pero que aún está en fase de investigación.

Se pudo confirmar por parte de la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN) que, actualmente, no se dispone de un distribuidor de la tecnología en España. Se facilitó un contacto de la distribuidora en Francia (Predict4Health®), al que AQuAS realizó la solicitud de colaboración para incorporar a Predict4Health® en esta ficha de evaluación de Tecnología Nueva y Emergente (TNyE) en octubre de 2023, pero no hubo respuesta. En noviembre de 2023 y abril de 2024, se realizaron dos recordatorios, sin respuesta de Predict4Health®. Sin embargo, en agosto y septiembre se realizaron consultas puntuales a dicha compañía sobre información de la herramienta de Predigraft®, obteniendo respuesta a las consultas solicitadas. Finalmente, en noviembre de 2024, AQuAS volvió a enviar la solicitud de colaboración para incorporar a Predict4Health® para que participara en la resolución de otras consultas puntuales más específicas, recibiendo una respuesta positiva.

Desde Predict4Health® nos confirmaron la información obtenida de su página web (11) relativa al desarrollo del ECA que está en curso a nivel europeo (NCT05112315) para demostrar las ventajas clínicas y médico-económicas de Predigraft® para mejorar el seguimiento de los pacientes con trasplante renal. En este ECA multicéntrico internacional participan, entre otros países, tres centros hospitalarios del ámbito nacional español (38), dos ubicados en la comunidad autónoma de Cataluña y uno en la Comunidad Valenciana. Por tipo de titularidad del centro, dos son hospitales públicos y uno público-privado. Los hospitales participantes son: Hospital del Mar-Parc de Salut Mar (Cataluña, público), Fundació Puigvert (Cataluña, público-privado), el Hospital Universitari i Politècnic La Fe (C. Valenciana, público). Con relación al Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid,

público), a pesar de que se completaron todos los trámites regulatorios, no se incluyó a ningún paciente, según nos confirmaron desde Predict4Health®. Cabe destacar que está previsto que este ECA finalice en noviembre/diciembre del año 2024 (38). Según la base de datos clinicaltrials.gov se informa que su estado es “active, not recruiting” que significa que el estudio está en curso, y los participantes están recibiendo una intervención o siendo examinados, pero actualmente no se están reclutando ni inscribiendo nuevos participantes.

## III.2 Tipo y uso de la tecnología

El algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft®, es un software utilizado para predecir la supervivencia del trasplante de riñón a 3, 5 y 7 años. Su uso previsto es un sistema de apoyo que permita monitorizar y evaluar el impacto de los tratamientos inmunosupresores tras el trasplante renal. Es una tecnología complementaria, que pretende orientar en la toma de decisiones a los especialistas en la valoración pronóstica de la supervivencia del paciente sometido a trasplante renal.

## III.3 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

El principal ámbito de aplicación del algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft®, es la atención hospitalaria, que incluye tanto hospitales terciarios como hospitales generales con unidades expertas en nefrología y urología. Adicionalmente, la tecnología podría aplicarse en otros centros asistenciales que dispongan del servicio de nefrología y urología.

## III.4 Relación con tecnologías previas

El algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft® es una tecnología complementaria o aditiva, debido a que su uso previsto es de apoyo a la toma de decisión del profesional sanitario basada en el uso de diferentes parámetros o pruebas como la FGe, la proteinuria, la histología o los perfiles de anticuerpos anti-HLA.

Cabe destacar que en los últimos años se han intentado desarrollar herramientas de valor pronóstico en nefrología basadas en diversas combinaciones de parámetros, pero su desarrollo/implementación se han visto obstaculizados por el limitado tamaño de las muestras, la ausencia de una validación adecuada, la escasez de características fenotípicas

precedentes de los registros, la ausencia de una monitorización sistemática de la respuesta inmunitaria y la no inclusión de factores pronósticos clave en el modelo que afectan al resultado del aloinjerto renal (39-44). Por los motivos anteriormente comentados, ninguna de ellas se ha llegado a comercializar.

### III.5 Tecnología complementaria o alternativa en uso actual

La prueba de referencia (*gold standard*) en uso actual para la predicción de la supervivencia del trasplante renal es la atención clínica convencional. Predecir con precisión los resultados de los pacientes con trasplante renal puede ser complejo, ya que las y los especialistas deben tener en cuenta numerosos parámetros de diversas fuentes, como las características basales de las personas donantes y receptoras, los parámetros de seguimiento que comprenden perfiles inmunológicos, biomarcadores, fenotipos del injerto obtenidos por biopsia, evaluaciones de la función renal, tratamiento y parámetros relacionados con infecciones, cáncer y enfermedades cardiovasculares (3, 4).

### III.6 Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

Según sugieren los autores del estudio de **Loupy et al.**, (2) la adopción de una estrategia integradora que utiliza un modelo de coeficientes de regresión  $\beta$  estimados a partir de un modelo multivariable de Cox para captar las interacciones entre numerosos factores predictivos, ofrece resultados muy precisos en la predicción del fracaso del trasplante renal que además ha sido validado en múltiples centros, en distintas poblaciones de receptores de trasplantes y en diversos escenarios clínicos de la práctica habitual (2).

En el estudio de **Divard et al.**, (4) en comparación al valor predictivo pronóstico realizado por parte del profesional sanitario especialista, las predicciones de los médicos son más heterogéneas y muestran menos exactitud que las predicciones realizadas por el algoritmo de predicción iBox™. Por este motivo, los autores del estudio recomiendan el uso del algoritmo de predicción iBox™ como herramienta de apoyo para los profesionales sanitarios en el proceso de toma de decisiones clínicas (4).

Además de su uso clínico en la predicción pronóstica del riesgo de rechazo del injerto renal, el algoritmo de predicción iBox™ también podría contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos gracias al valor predictivo

a largo plazo que ofrece. A diferencia de los tratamientos contra el cáncer, cuya eficacia puede evaluarse en un periodo de seguimiento más corto, la evaluación de la eficacia de un tratamiento sobre la supervivencia del injerto renal requiere ensayos clínicos de años de duración. Al ser estudios más largos, son más costosos, por lo que no se facilita la aparición de nuevos tratamientos que mejoren la supervivencia a largo plazo de los pacientes con trasplante renal (11). Sin embargo, y gracias al dictamen favorable de la EMA para considerar el algoritmo de predicción iBox™ como una nueva variable secundaria de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos tratamientos para el trasplante de riñón, se pretende que mediante las predicciones pronósticas de iBox™ sobre el riesgo de rechazo del injerto renal tras diferentes tratamientos la situación mejore (45, 46).

### III.7 Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

En la UE, el algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft® está disponible en los centros hospitalarios inscritos en el ECA en curso (NCT05112315) (38), y según confirmaron Predict4Health®, se pretende comercializarlo en la UE a partir de mediados del año 2025. En el caso de EE. UU., tan solo se dispone de un estudio en curso de KidneyCare® que se espera ayudará a finalizar su desarrollo (NCT03326076) (47).

Cabe destacar que el algoritmo de predicción iBox™ integrado en la plataforma Predigraft® se podrá comercializar en España bajo el marcado CE vigente en UE. Adicionalmente, desde Predict4Health® confirman que están pendientes de los resultados del ECA (NCT05112315) (38) con datos del uso de Predigraft® en tres centros del ámbito nacional, para iniciar los trámites de comercialización y solicitud de reintegro de los gastos de Predigraft® en el ámbito español.

Adicionalmente, la realización del trasplante renal es una prestación pública en la Cartera de servicios comunes del SNS. Los diferentes tipos de trasplantes se encuentran mencionados en el siguiente apartado de la mencionada Cartera:

#### 5.2.16 Trasplantes de órganos, tejidos y células de origen humano:

5.2.16.1 Órganos: Riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, intestino, riñón-páncreas, corazón-pulmón y cualquier otra combinación de dos o más de estos órganos para la que exista una indicación clínica establecida.

# IV. Requerimientos para usar la tecnología

## IV.1 Requerimientos de infraestructura y formación

Hoy en día, la única forma de utilizar el algoritmo de predicción iBox™ en la UE es mediante la herramienta Predigraft®, ya que Predict4Health® tiene la licencia exclusiva de comercialización y distribución. Predigraft® estará disponible en una versión para las y los especialistas y en otra versión para pacientes.

Según se ha podido consultar en el manual de usuario dirigido al profesional sanitario de Predict4Health® (10), la herramienta Predigraft® para profesionales estará disponible en modo Software como Servicio (SaaS, del inglés *Software as a Service*) a través de su página web. La aplicación es compatible con los principales navegadores (Chrome ≥ versión 81; Firefox ≥ versión 75; Safari ≥ versión 14 y Edge ≥ versión 91).

Según se ha podido consultar en el manual de usuario para los pacientes de Predict4Health® (48), la herramienta Predigraft® para pacientes estará disponible en versión móvil en dispositivos con un tamaño mínimo de 320 x 568 píxeles (px) y un tamaño máximo de 414 x 896 px, y en SaaS a través de la misma web donde se encuentra la versión para profesionales. La aplicación para pacientes será igualmente compatible que la de profesionales con los principales navegadores.

Tanto para la versión para los y las profesionales como para la de pacientes, la herramienta Predigraft® requerirá disponer de conexión a Internet para utilizarla. No se requiere unos conocimientos específicos para utilizar Predigraft®, en ninguna de sus versiones.

En el caso de la plataforma KidneyCare®, al estar actualmente en fase de desarrollo, no se dispone de información sobre requerimientos para su uso.

## IV.2 Coste y precio unitario

Según la empresa comercializadora y distribuidora de Predigraft® (Predict4Health®), Predigraft® está disponible exclusivamente en los centros hospitalarios inscritos en el ECA en curso (NCT05112315) (38), y pretenden comercializarla en la UE y, en consecuencia en España, a partir de mediados del año 2025. Adicionalmente, confirman que el precio de Predigraft® estará en torno a los 600 euros por paciente/año. Este coste aproximado incluirá:

(1) instalación e integración de la aplicación con los sistemas informáticos del hospital, permitiendo una interoperabilidad e intercambio de datos de manera segura; (2) formación de los profesionales sanitarios y de los pacientes para garantizar un uso eficaz de la plataforma; (3) mantenimiento y actualizaciones para garantizar la fiabilidad y funcionalidad de las plataformas del profesional sanitarios y de los pacientes.

En cuanto a KidneyCare<sup>®</sup>, al estar en fase de desarrollo, no disponemos de información relacionada con su coste.

# V. Aspectos técnicos

La sección de aspectos técnicos se evalúa idealmente mediante información aportada por la empresa comercializadora/distribuidora de la tecnología objeto de evaluación. En este caso, al haber contado con la participación de la industria en las fases finales de revisión de la presente ficha de evaluación de TNYE (aceptación de colaboración en noviembre de 2024) solo han podido evaluarse algunos aspectos técnicos de la tecnología. Adicionalmente, el equipo autor ha hecho el máximo esfuerzo por recuperar información relevante a través de la literatura identificada en la revisión sistemática (RS) realizada para responder sobre los resultados de la aplicación de la tecnología y de la revisión de literatura gris.

## V.1 Efectividad técnica o rendimiento

### V.1.1 Datos de entrenamiento

El algoritmo de predicción iBox™ se desarrolló en una cohorte de 4.000 pacientes mayores de 18 años que se inscribieron prospectivamente en el momento del trasplante del riñón de un donante vivo o fallecido en cuatro centros hospitalarios de Francia (Necker Hospital [n=1.473], Saint-Louis Hospital [n=928], Foch Hospital [n=714], y Toulouse Hospital [n=885]) entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de enero de 2014.

Adicionalmente, con el objetivo de evaluar el rendimiento y la fiabilidad del algoritmo de predicción iBox™ con una cohorte externa, se realizó una validación en una cohorte de 3.557 pacientes de seis centros hospitalarios diferentes: 2.129 en la UE reclutados en tres centros (*Hôpital Hôtel Dieu* en Francia [n=632], *Hospices Civils* en Francia [n=608] y el *University Hospitals* en Bélgica [n=889]) y 1.428 de EE. UU. de otros tres centros (*Johns Hopkins Medical Institute* en Maryland [n=580], *Mayo Clinic* en Nueva York [n=556] y *Virginia Commonwealth University School of Medicine* en Virginia, [n=292]) (2). Adicionalmente, se validó la precisión del algoritmo predictivo iBox™ en 3 ECA donde se evaluaron diferentes tratamientos farmacológicos en cohortes de pacientes con trasplante renal (49-51).

Como se ha comentado anteriormente, el algoritmo de predicción iBox™ recibió la calificación favorable por parte de la EMA para ser considerado una variable secundaria de eficacia de los ECA. La autorización tuvo en cuenta tanto la cohorte inicial de 4.000 pacientes (2) como la validez externa realizada en 4 cohortes más: dos cohortes de centros hospitalarios

(*Mayo Clinic* en Minnesota y *Helsinki University Hospital* en Finlandia) y en dos cohortes de ECA de fase III (BENEFIT y BENEFIT-EXT) (6, 7).

## V.1.2 Métricas de evaluación

Para la obtención del valor pronóstico de supervivencia del aloinjerto renal realizado por el algoritmo de predicción iBox™ se utilizan diferentes datos funcionales, clínicos, inmunológicos e histológicos de los pacientes, y las predicciones realizadas se compararon con los eventos de supervivencia que ocurrieron en vida real. Adicionalmente, para el desarrollo del algoritmo de predicción iBox™ se evaluó su precisión analizando la capacidad de discriminación (definida como la capacidad de distinguir entre pacientes que experimentan la supervivencia del injerto renal de aquellos que experimentan el rechazo del injerto renal) y de calibración (definida como la capacidad de que las predicciones realizadas por el modelo se alineen con los resultados reales observados) (2).

## V.2 Generalizabilidad y reproducibilidad

Los datos de los pacientes con trasplante renal que se utilizaron para el desarrollo y validación del algoritmo de predicción iBox™ provienen de múltiples centros hospitalarios y se recopilaban durante un período de tiempo significativo para asegurar la generalizabilidad y reproducibilidad del modelo (2, 3, 5, 52).

## V.3 Trazabilidad

### V.3.1 Gestión de registros

Debido a su diseño dinámico, los datos de los pacientes introducidos en el algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® pueden actualizarse continuamente y observar si las predicciones anteriormente realizadas en el pasado son favorables o desfavorables respecto a las nuevas predicciones realizadas. Según confirman desde Predict4Health®, una vez caducado el periodo de licencia, las predicciones pueden exportarse y transferirse para ser analizadas pasado ese periodo. De esta manera se podría garantizar la trazabilidad y seguimiento de predicciones pasadas una vez haya expirado la licencia. Cabe destacar que todos los datos clínicos de los pacientes que se introducen en la herramienta de Predigraft® quedan almacenados en un sistema certificado de almacenamiento de datos sanitarios.

## V.3.2 Gestión de errores y excepciones

La herramienta Predigraft® avisa al profesional sanitario de posibles errores a la hora de insertar los datos de los pacientes causado por diferentes motivos (valores introducidos se encuentran fuera de rango, error en el cálculo de cociente proteínas/creatinina, etc.). Por ejemplo, si se introduce un valor de proteinuria >12 g/g, el mensaje de error que aparecerá al profesional sanitario será el siguiente: “La proteinuria debe estar entre 0 y 12 g/g” (10).

Además, la herramienta está configurada para emitir mensajes de advertencia cuando existen valores elevados (aunque dentro de rango) o cuando se superan los tiempos máximos fijados por la herramienta entre mediciones de diferentes parámetros. Por ejemplo, la herramienta Predigraft® recomienda medir la FGe y la proteinuria con al menos 15 días de diferencia, por lo que, si se superan estos 15 días, aparecerá el siguiente mensaje de advertencia al profesional sanitario: “El tiempo entre la FGe y la proteinuria es mayor que los 15 días recomendados” (10).

Adicionalmente, según confirman desde Predict4Health®, la herramienta permite generar alertas si la probabilidad de supervivencia del injerto disminuye más de un 5 % en comparación con los 12 meses anteriores. Estas alertas aparecen en la plataforma del profesional sanitario, y los resultados del cálculo de la predicción se muestran en el expediente del paciente dentro de la herramienta de Predigraft®. Sin embargo, esta información no se comparte en la plataforma de los pacientes y es el profesional sanitario quien decide si se comunica los resultados a los pacientes.

## V.3.3 Gestión del modelo

No se ha podido evaluar el procedimiento para supervisar y registrar los experimentos, los parámetros y las métricas de rendimiento asociadas a los modelos. Sin embargo, al ser una herramienta disponible en modo *SaaS*, el proveedor del *SaaS* se encarga de todas las actualizaciones, mantenimiento y seguridad del *software*, lo que libera a los usuarios de estas tareas.

# V.4 Accesibilidad

## V.4.1 Perceptibilidad

A pesar de tener acceso al manual del usuario del profesional y del paciente de la herramienta Predigraft®, no se ha podido evaluar al detalle si la interfaz de la herramienta presenta la información de tal manera que sea perceptible para las personas usuarias, utilizando una tipografía adecuada, aplicando contraste en texto y otros elementos (imágenes u otros objetos gráficos) e incluyendo subtítulos y audiodescripción, si es necesario. Sin embargo,

por las imágenes disponibles de Predigraft® en el manual del profesional y del paciente, la herramienta parece presentar la información de manera perceptible para las personas usuarias, utilizando una tipografía y un tamaño óptimo para que cualquier usuario pueda leerlas. Adicionalmente, se utilizan elementos adicionales al texto en forma de imágenes gráficas que pueden ayudar al paciente para cuando quiera enviar información clínica o biológica al profesional sanitario (10, 48).

## V.4.2 Operatividad

A pesar de tener acceso al manual del usuario del profesional y del paciente de la herramienta Predigraft®, no se ha podido evaluar si se han considerado aspectos sobre la operatividad relacionados con el tiempo de respuesta a cualquier acción dentro de la herramienta, o si el contenido que se ofrece se adapta al contexto psicomotor del usuario (10, 48).

## V.4.3 Comprensibilidad

A pesar de tener acceso al manual del usuario del profesional y del paciente de la herramienta de Predigraft®, no se ha podido evaluar si se puede entender la información y el funcionamiento de la interfaz con un lenguaje adecuado a las personas usuarias, ni si el diseño es estructurado, minimalista y limpio para obtener la información de manera clara y rápida. Sin embargo, para el profesional sanitario, la herramienta Predigraft® genera un informe que ayuda a describir el estado del aloinjerto renal, proporcionando así información adicional en el cuidado y la decisión clínica de tratamiento del paciente (10).

# V.5 Usabilidad y experiencia de la persona usuaria

## V.5.1 Navegabilidad, legibilidad y coherencia

A pesar de tener acceso al manual del usuario del profesional y del paciente de la herramienta Predigraft®, donde se explica detalladamente cómo se accede a la herramienta, cómo es la interfaz, cómo aparecen los datos clínicos, la manera de enviar documentación al profesional sanitario, etc. no se ha podido evaluar si la aplicación presenta una interacción intuitiva, rápida y sencilla, ni si el diseño de la interfaz es sencillo, práctico y evita la información redundante. Por las imágenes disponibles de las diferentes secciones de Predigraft® en el manual de usuario del profesional y del paciente, la herramienta parece navegable, legible y coherente, pero sería necesario un uso real de la herramienta para corroborarlo (10, 48).

## V.6 Integración tecnológica

### V.6.1 Estandarización y reutilización del código y de los datos

No se ha podido evaluar cómo se pueden utilizar los datos que recoge la herramienta Predigraft® por parte de otros sistemas de información. Otros aspectos concretos como el uso de librerías de programación y *frameworks*, buenas prácticas de programación y MLops no se han podido evaluar, como se describe a continuación.

#### V.6.1.1 Librerías de programación y frameworks

No se ha podido evaluar la utilización de librerías de programación consolidadas y estándares de frameworks (Keras, TensorFlow, PyTorch...) para garantizar la escalabilidad, el mantenimiento y la transferibilidad del código.

#### V.6.1.2 Buenas prácticas de programación

No se ha podido evaluar la implementación de buenas prácticas de programación, incluidas las convenciones de denominación, la organización del código, la utilización de comentarios, etc.

#### V.6.1.3 MLops

No se ha podido evaluar si la herramienta Predigraft® incorpora un sistema de gestión de características (*Feature Store*) para capturar y almacenar las características calculadas durante el entrenamiento y las inferencias, facilitando el reentrenamiento de los modelos y manteniendo un historial detallado. Tampoco se ha podido evaluar si dicha herramienta permite que los modelos de IA estén empaquetados y documentados de manera que se puedan añadir fácilmente a registros de modelos o de artefactos. Esta evaluación debería incluir la verificación de que los modelos son compatibles con herramientas de gestión de modelos.

### V.6.2 Adaptabilidad (interoperabilidad, escalabilidad, integración de datos, transferibilidad)

Además de su uso como algoritmo predictivo de la supervivencia del trasplante renal a los 3,5 y 7 años, la herramienta Predigraft® también se puede usar para la monitorización remota después del trasplante renal, ya que facilita la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente, proporcionando un sistema de alertas personalizables. Como ya decíamos anteriormente, el paciente puede enviar información clínica (presión arterial, peso, etc.) y biológica (informes biológicos e histológicos) al

profesional sanitario a través de la aplicación para pacientes de que dispone la plataforma y además hacerlo de forma segura. Todos estos datos se incorporan en una tabla de valores, que permite al profesional sanitario acceder al historial médico de los y las pacientes (10).

#### V.6.2.1 Integración de datos

Como se ha comentado anteriormente, el uso de la herramienta de Predigraft® permite la aportación de informes de histología que pueden guardarse en la historia clínica del paciente (10), por lo que podría considerarse una herramienta adaptable para incorporar datos externos a los utilizados por el algoritmo de predicción iBox™.

Como perspectiva de desarrollo, la implementación de datos sobre la experiencia comunicada por los pacientes sería probablemente muy relevante en el futuro, de modo que las predicciones sobre calidad de vida puedan complementar a las relativas a la supervivencia del injerto renal, en torno a indicadores como la experiencia de los tratamientos, la relación con el médico especialista, la adherencia a la estrategia terapéutica, el compromiso, la participación en las decisiones, la fatiga, la ansiedad, la depresión, etc. (2). Esto implicaría que se puedan movilizar otras fuentes de datos, a partir de recopilaciones realizadas a los propios pacientes, y que se puedan incorporar e integrar de igual manera que los informes histológicos en la herramienta Predigraft® (2).

#### V.6.2.2 Capacidades y limitaciones

El algoritmo de predicción iBox™ a través de la herramienta Predigraft®, tal y como especifica el manual del usuario dirigido al profesional sanitario (10) ofrece tres formas de generar un informe de valoración: de forma manual con o sin análisis histológico o de forma automática (la propia herramienta realiza cálculos de manera automatizada). La información mínima que debe constar para poder generar la predicción pronóstica del rechazo del injerto renal (“Informe”) es la tasa de FGe y el valor de la proteinuria, junto con las fechas de obtención de estos datos clínicos. Los datos de anticuerpos de donante específicos anti-HLA contra el injerto (parámetro inmunológico) y los datos referentes a la histología son opcionales para obtener el valor de predicción calculado (10).

Adicionalmente, el uso del algoritmo de predicción iBox™ mediante la herramienta de Predigraft® permite la aportación de informes de histología que pueden guardarse en la historia clínica del paciente (10).

Además, Predigraft® facilita la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente trasplantado, ya que el paciente puede enviar información clínica sobre su presión arterial, peso, etc. y biológica/histológica mediante el envío de informes al profesional sanitario. Esto permite evaluar la necesidad de una evaluación adicional del paciente trasplantado en

función de los parámetros de seguimiento habituales (niveles de creatinina, proteinuria, etc.) que se pueden realizar en el laboratorio de análisis más cercano al domicilio del paciente (10, 53).

### V.6.2.3 Arquitectura y orquestación

Según informa el manual del profesional sanitario, la herramienta Predigraft® está disponible en modo *SaaS* a través de su página web (10). De esta manera, el software se ofrece a través de Internet como un servicio en lugar de ser instalado y mantenido localmente en los dispositivos del usuario. En cambio, para los pacientes sí que está disponible en aplicación versión móvil en dispositivos con un tamaño mínimo de 320 x 568 píxeles (px) y un tamaño máximo de 414 x 896 px, pero también en *SaaS* a través de la web (48).

Cabe destacar que, según confirman desde Predict4Health®, el uso de la aplicación versión móvil en los dispositivos de los pacientes no es indispensable para el correcto funcionamiento general de Predigraft®. Sin embargo, esta aplicación se ha desarrollado para mejorar el seguimiento de los pacientes, para promover la telemonitorización, empoderar a los pacientes, fomentar su compromiso con su atención médica y facilitar la transferencia de datos con el profesional sanitario. Sin embargo, la plataforma del profesional sanitario, funciona de forma independiente, ya que puede consolidar toda la información del paciente y los datos predictivos del algoritmo sin requerir la entrada de la aplicación móvil del paciente.

### V.6.2.4 Integración y compatibilidad tecnológica

No se ha podido evaluar la facilidad con que el algoritmo de predicción iBox™ se ha integrado en la herramienta Predigraft® ni si este último se puede integrar con una plataforma de inferencia o en un entorno de producción, cumpliendo con los requisitos de seguridad, compatibilidad e interoperabilidad; tampoco si dicha herramienta es compatible con las herramientas de gestión y monitorización existentes en la infraestructura de inferencia donde se desplegará, permitiendo una supervisión y control efectivos del rendimiento y el estado de los servicios desplegados.

## V.6.3 Estabilidad técnica

Según confirman desde Predict4Health®, la herramienta Predigraft® garantiza la estabilidad técnica, asegurando que las predicciones realizadas en un pasado no se modifican con las nuevas predicciones cuando se introducen nuevos datos de los pacientes en la herramienta. Este diseño garantiza que los médicos puedan seguir la evolución del paciente a lo largo del tiempo y comparar las predicciones anteriores y actuales para controlar las tendencias.

## V.7 Aspectos éticos del modelo (iBox™)

### V.7.1 Equidad y justicia

#### V.7.1.1 Análisis de sesgos

Según datos de la publicación de **Loupy et al.** (2) sobre el desarrollo y validación del algoritmo de predicción iBox™ en diferentes cohortes de pacientes, no se disponen de los detalles exactos de esos conjuntos de datos, por lo que no es posible descartar la existencia de un sesgo de selección en dichos conjuntos de datos que ha permitido el entrenamiento de iBox™ y que pueda afectar a la validez pronóstica del algoritmo en determinados pacientes.

#### V.7.1.2 Mitigación de sesgos

No se ha podido evaluar si se han implementado estrategias para mitigar los sesgos en caso de haberlos detectado, como la subrepresentación de la clase normal y la sobrerrepresentación de las clases patológicas.

#### V.7.1.3 Análisis de variables específicas

Según la publicación de **Loupy et al.** (2) sobre el desarrollo y validación del algoritmo de predicción iBox™, se disponen de las características basales globales de los pacientes de las diferentes cohortes que se han utilizado para desarrollar y validar el algoritmo de predicción iBox™. Se incluyen características tanto del receptor (edad media, género, causa de la enfermedad renal) como del donante (edad media, género, tipo de donante, enfermedad del donante...).

### V.7.2 Explicabilidad y transparencia

#### V.7.2.1 Descripción del proceso de decisión

Según se describe en el manual de usuario del profesional sanitario, se especifica que el riesgo de pérdida del aloinjerto renal se evalúa a partir de los parámetros biológicos utilizados en el seguimiento clínico durante la atención estándar (10). Sin embargo, no se ha podido evaluar si la tecnología evaluada aporta una descripción sobre cómo se llega a una decisión y sobre qué base se toma.

#### V.7.2.2 Uso de técnicas de explicabilidad

Según se describe en el manual de usuario del profesional sanitario de la herramienta Predigraft®, se especifica que se genera un informe que ayuda a describir el estado del aloinjerto, proporcionando así información adicional en el cuidado y la decisión de tratamiento del paciente (10). Sin embargo,

no se ha podido evaluar si la herramienta proporciona explicaciones de sus decisiones mediante técnicas de explicabilidad para facilitar la explicación del modelo (eXplainable AI, XAI), así como la adecuación de las técnicas empleadas, si es el caso.

#### V.7.2.3 Validación clínica de la explicabilidad

No se ha podido evaluar si las explicaciones proporcionadas por la herramienta Predigraft®, han sido validadas desde la perspectiva clínica (p. ej. si se aportan mapas de calor fácilmente interpretables).

### V.7.3 Rendimiento de cuentas

#### V.7.3.1 Control, autonomía del usuario y contestabilidad

El algoritmo de predicción iBox™ a través de la herramienta Predigraft®, al ser considerado un software de apoyo a la toma de decisiones por parte del profesional sanitario especialista, no sustituirá nunca a la evaluación realizada por parte del mismo. De este modo, el profesional sanitario decidirá si la predicción ofrecida por el algoritmo de predicción iBox™ complementa o no su predicción.

#### V.7.3.2 Responsabilidad (información al usuario)

Según se describe en el manual de usuario del profesional sanitario y del paciente de la herramienta Predigraft®, se informa de los principales riesgos asociados al uso de la herramienta Predigraft® (sobreestimación o subestimación del estado actual del paciente) así como de advertencias, población de pacientes a los que está dirigido, contraindicaciones, principio de funcionamiento, etc. Sin embargo, no se menciona explícitamente que se trate de una herramienta basada en IA (10, 48).

## V.8 Privacidad y seguridad de los datos

### V.8.1 Seguridad de los datos

Concretamente, para el desarrollo y validación del algoritmo de predicción iBox™, los conjuntos de datos de los múltiples centros de validación se recopilaron como parte de la práctica clínica habitual, se introdujeron en las bases de datos de los centros en conformidad con los requisitos normativos locales y nacionales, y se enviaron anonimizados al Grupo de Trasplantes de París (2).

Adicionalmente, según confirman desde Predict4Health®, afirman que cumplen con el *Reglamento General de Protección de Datos* (RGPD) y han implementado dos evaluaciones de impacto sobre la privacidad, una para la

aplicación del paciente y otra para la interfaz del proveedor de servicios de salud, siguiendo las recomendaciones de la CNIL (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*). Adicionalmente, confirman que trabajan con un equipo de expertos en privacidad de datos de salud que aseguran una revisión anual de los requisitos del RGPD.

## V.8.2 Ciberseguridad

No se ha podido evaluar si se han realizado análisis de los riesgos específicos de ciberseguridad en relación con el modelo de IA, como el envenenamiento de las fuentes de datos o el *one-pixel attack*.

## V.8.3 Modelos y API externas

No se ha podido evaluar la preferencia de la herramienta Predigraft® por incluir modelos y servicios que sean parte integrante de la propia herramienta y que se puedan desplegar conjuntamente con esta; si dicha herramienta puede funcionar de manera autónoma sin depender de servicios externos para garantizar la seguridad y privacidad de los datos; si la herramienta implementa mecanismos de anonimización de datos antes de enviarlos a modelos externos como *Large Language Models* (LLM) u otras *Application Programming Interface* (API). Tampoco se ha podido evaluar la capacidad de la herramienta para realizar estas operaciones de anonimización de manera automática y consistente, asegurando que los datos procesados por servicios externos no puedan ser rastreados hasta las personas usuarias originales.

# VI. Resultados de la aplicación de la tecnología

Para la presente ficha de evaluación de TNYE se ha realizado una RS de la literatura publicada sobre el algoritmo de predicción iBox™ como una herramienta de apoyo a las decisiones clínicas de predicción de supervivencia del trasplante renal a los 3, 5 y 7 años realizadas por el profesional sanitario especialista en nefrología. El comparador ha sido el valor predictivo pronóstico de supervivencia del trasplante renal realizado por el profesional sanitario especialista a partir de una batería de parámetros que considere útiles y adecuados según su práctica clínica habitual ya sean adopciones o adaptaciones de lo recomendado en las guías de práctica clínica de sociedades científicas o establecido en los protocolos de su hospital. Para la elaboración de la RS se han consultado siete bases de datos: Ovid (Medline/Pubmed), EMBASE, *Cochrane Library*, *Web of Science*, Epistemonikos, *International HTA Database* y BRISA. La búsqueda bibliográfica fue realizada el 14 de junio de 2024 por parte del documentalista (RP). Los detalles de la estrategia de la búsqueda bibliográfica sistemática realizada pueden consultarse en el **Anexo 1**.

Los criterios de inclusión y exclusión se determinaron sobre la base de la propuesta de componentes PICO-D-T de la pregunta de investigación y pueden consultarse en la **Tabla A8 (Anexo 2)**. La búsqueda sistemática realizada aportó un total de 56 referencias únicas que fueron cribadas a título y resumen por dos técnicos de evaluación (BM e IP), seleccionándose 36 referencias para la evaluación de la elegibilidad a texto completo. Tras realizar la lectura a texto completo por un técnico (IP), se incluyó una única publicación en la síntesis de la evidencia. El diagrama de flujo que representa el proceso de selección de los estudios siguiendo las recomendaciones de PRISMA (de sus siglas en inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (54) se presenta en la **Figura A1 (Anexo 3)**. Las referencias excluidas tras la lectura a texto completo junto con el motivo de exclusión pueden consultarse en la **Tabla A9 (Anexo 4)**.

La calidad de la única publicación incluida evaluada mediante la herramienta QUADAS-2 (55,56) ha dado como resultado que la probabilidad de sesgo ha sido baja en el ámbito de la selección de muestras (pacientes), la prueba índice, la prueba de referencia y el dominio flujos y tiempos. No se han identificado inquietudes significativas sobre la aplicabilidad a la pregunta de investigación de la evidencia científica evaluada. Las gráficas de dicha valoración pueden consultarse en el Anexo 5.

La publicación que ha sido incluida en la RS de la evidencia publicada para la presente ficha de evaluación de TNYE es **Divard et al.**, (4). Las

características de esta publicación se presentan brevemente a continuación. Sin embargo, se remite al lector a la **Tabla A11 (Anexo 6)** para consultar mayor detalle de la misma. En este estudio se seleccionaron aleatoriamente 400 pacientes con trasplante de riñón seleccionados de una cohorte de 4.000 pacientes. Para cada paciente, se recopilaron 44 características individuales recogidas de forma rutinaria durante el primer año tras el trasplante renal en la historia clínica electrónica (HCE). Se incluyó a 9 médicos especialistas en trasplantes renales en distintas etapas profesionales (residentes, con <4 años de experiencia; nefrólogos, con entre 1 y 4 años de experiencia después de haber acabado el periodo de residencia y médicos séniores, con entre 7 y 12 años de experiencia después de haber acabado el periodo residencia). Al año del trasplante renal, predijeron enmascaradamente la probabilidad de supervivencia del aloinjerto renal (escala de 0 % al 100 %, siendo 0 % el valor que sugiere la menor probabilidad de supervivencia del aloinjerto o 100 % el valor que sugiere la mayor probabilidad de supervivencia del aloinjerto). Sus predicciones se compararon con las del algoritmo predictivo iBox™, y con los datos reales de supervivencia o rechazo de los injertos renales.

## VI.1 Eficacia/Efectividad

### VI.1.1 Utilidad pronóstica

Las variables de resultado incluidas en la PICO-D-T para medir la utilidad pronóstica del algoritmo predictivo iBox™, que fueron la supervivencia del injerto renal a corto y largo plazo, la mortalidad postrasplante y la pauta de tratamiento necesaria según la predicción generada, no fueron las variables analizadas en la publicación de **Divard et al.**, ya que este estudio se centró en la probabilidad pronóstica de supervivencia del injerto renal a los 7 años postevaluación, la discriminación a los 7 años postevaluación y su calibración. Los resultados detallados se presentan en la **Tabla 4**.

En cuanto a los resultados de la utilidad pronóstica, se observó que la probabilidad pronóstica de supervivencia del injerto renal a los 7 años postevaluación entre el algoritmo de predicción iBox™ y la de los diferentes profesionales sanitarios presentaban valores distintos, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) que favorecían al algoritmo de predicción iBox™. Concretamente, el algoritmo de predicción iBox™ pronosticó una supervivencia del 78 % de los injertos renales a los 7 años, cuando en la vida real fue del 79 %. Adicionalmente, entre profesionales sanitarios con la misma experiencia clínica, los resultados pronósticos de supervivencia del injerto renal (expresado en %) también fueron heterogéneos y significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ) (60 % de probabilidad de supervivencia residente #1; 70 % residente #2; 57 % residente #3; 60 % nefrólogo #1; 40 % nefrólogo #2; 77 % nefrólogo #3; 69,5 % médico sénior #1; 50 % médico sénior #2; 47 % médico sénior #3) (4).

La discriminación a 7 años postevaluación —definida como la capacidad de distinguir entre pacientes que experimentan la supervivencia del injerto renal de aquellos que experimentan el rechazo del injerto renal— fue mayor en el algoritmo de predicción iBox™ (0,789), mientras que la discriminación de los diferentes profesionales sanitarios fue menor y heterogénea (0,638 residente #1; 0,754 residente #2; 0,755 residente #3; 0,771 nefrólogo #1; 0,786 nefrólogo #2; 0,736 nefrólogo #3; 0,763 médico sénior #1; 0,767 médico sénior #2; 0,703 médico sénior #3) (4). Un valor de discriminación cercano a 1, indica un buen poder discriminatorio, mientras que un valor próximo a 0,5 indica que el modelo no discrimina mejor que el azar.

La calibración - definida como la capacidad de que las predicciones realizadas por el modelo se alineen con los resultados reales observados - fue más precisa con el algoritmo de predicción iBox™ (5,79 %) que con las predicciones de los profesionales sanitarios (18,10 % residente #1; 9,60 % residente #2; 19,16 % residente #3; 19,44 % nefrólogo #1; 35,87 % nefrólogo #2; 8,62 % nefrólogo #3; 12,64 % médico sénior #1; 23,83 % médico sénior #2; 33,03 % médico sénior #3) (4). Un modelo de predicción se considera bien calibrado si la diferencia entre las predicciones y las observaciones es cercana a 0.

En general, las y los profesionales sanitarios especialistas tendieron a sobrestimar el riesgo de fracaso del injerto renal en la evaluación de dicho riesgo, independientemente del nivel de experiencia, en comparación con las predicciones realizadas por el algoritmo de predicción iBox™ (4).

**Tabla 4.** Resultados de probabilidad de supervivencia del injerto renal a los 7 años postevaluación, discriminación a los 7 años postevaluación y calibración\*

Evaluador	Probabilidades de supervivencia del injerto renal, medianas [RIC]	Discriminación a 7 años postevaluación	Calibración, medianas [RIC]
iBox™	78 % [61-89]	0,789	5,79 % [4,40-7,72]
<i>Profesional sanitario</i>			
Residente #1	60 % [40-80]	0,638	18,10 % [7,33-29,68]
Residente #2	70 % [60-80]	0,754	9,60 % [7,05-10,66]
Residente #3	57 % [41-77]	0,755	19,16 % [15,65-24,36]
Nefrólogo #1	60 % [25-90]	0,771	19,44 % [5,35-29,24]
Nefrólogo #2	40 % [20-70]	0,786	35,87 % [35,36-39,44]
Nefrólogo #3	77 % [50-82]	0,736	8,62 % [2,92-9,31]
Médico sénior #1	69,5 % [50-82]	0,763	12,64 % [12,29-13,67]
Médico sénior #2	50% [30-80]	0,767	23,83 % [16,8-29,44]
Médico sénior #3	47 % [25-72]	0,703	33,03 % [20,58-43,98]

Abreviaturas. RIC: Rango intercuartílico;

Nota: La supervivencia real del injerto renal a 7 años postevaluación fue del 79 %.

Adicionalmente, a las variables de resultado anteriormente informadas, **Divard et al.**, analizaron la correlación entre las predicciones, la fiabilidad, y los parámetros utilizados para realizar las predicciones pronosticas por parte de los profesionales sanitarios según su experiencia/formación. Los resultados se presentan en la **Tabla 5**.

Por un lado, se observó una correlación intraclase baja entre los diferentes profesionales sanitarios para predecir el riesgo de fracaso del aloinjerto renal debido a la heterogeneidad de las predicciones por parte de los diferentes profesionales sanitarios (0,58; IC 95 % 0,51 a 0,64) e incluso entre los profesionales con similar nivel de experiencia (0,48 - IC 95 % 0,39 a 0,56 para residentes; 0,61 - IC 95 % 0,39 a 0,74 para nefrólogos; 0,59 - IC 95 % 0,45 a 0,69 para médicos séniores) (4).

Por otro lado, para evaluar la fiabilidad de las predicciones de los profesionales sanitarios, se realizó una regresión lineal entre la estimación del porcentaje de supervivencia del aloinjerto renal y la puntuación del riesgo de fracaso del aloinjerto a los 7 años de la evaluación. Se encontró una fuerte correlación lineal negativa correspondiente a una alta fiabilidad entre las dos evaluaciones para cada médico (0,90 residente #1; 0,77 residente #2; 0,86 residente #3; 0,98 nefrólogo #1; 0,93 nefrólogo #2; 0,97 nefrólogo #3; 0,99 médico sénior #1; 0,93 médico sénior #2; 0,82 médico sénior #3) (4).

Finalmente, se analizaron qué parámetros eran los que los profesionales sanitarios utilizaban para establecer sus predicciones y se observó que el parámetro más consistente entre los profesionales sanitarios y el algoritmo de predicción iBox™ fue la FGe con un valor de *Fleiss Kappa* de 0,75 (acuerdo bueno según los puntos de corte para interpretar el valor de *Fleiss Kappa*). Tanto la puntuación histológica de Banff como la capilaritis tubular tuvieron un valor de *Fleiss Kappa* considerado pobre (0,17 y 0,11, respectivamente) (4).

**Tabla 5.** Otros resultados de utilidad pronóstica

Evaluador	Correlación intraclass entre profesionales sanitarios para predecir el riesgo de fracaso del aloinjerto renal	Correlación interclass entre profesionales sanitarios para predecir el riesgo de fracaso del aloinjerto renal	Fiabilidad de los profesionales sanitarios para predecir la supervivencia de los aloinjertos renales	Orden importancia parámetros utilizados por profesionales sanitarios
iBox™	NA	NA	NA	
Profesional sanitario				
Residente #1	0,58 (IC 95 % 0,51 a 0,64)	0,48 (IC 95 % 0,39 a 0,56)	0,90	1° FGe ( <i>Fleiss kappa</i> =0,75) 2° Puntuación histológica Banff ( <i>Fleiss kappa</i> =0,17) 3° Capilaritis tubular ( <i>Fleiss kappa</i> =0,11)
Residente #2			0,77	
Residente #3			0,86	
Nefrólogo #1	0,61 (IC 95 % 0,39 a 0,74)	0,98		
Nefrólogo #2		0,93		
Nefrólogo #3		0,97		
Médico sénior #1	0,58 (IC 95 % 0,51 a 0,64)	0,59 (IC 95 % 0,45 a 0,69)	0,99	
Médico sénior #2			0,93	
Médico sénior #3			0,82	

Abreviaturas. FG: Filtración glomerular; IC: intervalo de confianza; NA: no aplica.

## VI.2 Seguridad

El estudio de **Divard et al.**, no ha aportado ningún resultado sobre la seguridad clínica (asociada al rendimiento predictivo del algoritmo de predicción iBox™ ni de los profesionales sanitarios) ni sobre la seguridad técnica.

Sin embargo, en la publicación de **Divard et al.**, especifican que, aunque a veces el profesional sanitario pueda predecir con exactitud el riesgo de rechazo de un injerto renal de un paciente, es poco probable que otros profesionales sanitarios tengan la misma precisión. Esto puede dar lugar a una heterogeneidad de prácticas para el mismo paciente entre los profesionales sanitarios, con posibles exámenes invasivos o tratamientos innecesarios sin beneficio para el paciente que puedan ocasionar acontecimientos adversos (4).

## VI.3 Resultados sobre aspectos económicos

La RS de la literatura publicada sobre el algoritmo de predicción iBox™ no ha aportado ningún resultado sobre los aspectos económicos de la tecnología evaluada.

## VI.4 Resultados sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales, políticos y culturales

### VI.4.1 Aspectos organizativos

La RS de la literatura publicada sobre el algoritmo de predicción iBox™ no ha aportado ningún resultado sobre los aspectos organizativos de la tecnología evaluada.

### VI.4.2 Aspectos éticos, sociales, legales, políticos y culturales

La RS de la literatura publicada sobre el algoritmo de predicción iBox™ no ha aportado ningún resultado sobre los aspectos éticos, sociales, legales, políticos y culturales de la tecnología evaluada.

# VII. Impacto de la tecnología

## VII.1 Limitaciones de la evaluación realizada

La principal limitación observada en la RS realizada es la escasez de estudios que aporten evidencia comparativa entre el algoritmo de predicción iBox™ y la predicción realizada por el profesional sanitario en relación con la probabilidad de supervivencia del injerto renal a los 3, 5 y 7 años postrasplante. La única publicación identificada ha incluido una muestra de tan solo 9 profesionales sanitarios para comparar sus predicciones frente a las predicciones del algoritmo de predicción iBox™ (4) y la predicción se ha centrado exclusivamente a los 7 años.

Otra limitación observada es la ausencia de estudios que aporten evidencia sobre la seguridad clínica (asociada al rendimiento predictivo del algoritmo) y la seguridad técnica. En el estudio de **Divard et al.**, concluyen que los profesionales sanitarios sobreestiman el riesgo de fracaso del aloinjerto renal (4), pero no se especifican las consecuencias de esta sobreestimación del riesgo, por lo que futuros estudios que evalúen las consecuencias de una sobreestimación del riesgo podrían ser de especial interés.

Una última limitación observada es la ausencia de resultados publicados de aquellos ECA en curso en los que se está utilizando el algoritmo de predicción iBox™ como variable secundaria de eficacia para demostrar la superioridad de los nuevos tratamientos inmunosupresores. No será hasta la publicación de sus resultados que se podrá confirmar su uso como herramienta de predicción a largo plazo y de si se reducirán los procedimientos invasivos de obtención de biopsias renales para analizar el riesgo de rechazo del aloinjerto renal.

## VII.2 Impacto en salud

El desarrollo y uso de *software* y dispositivos médicos como herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas en el proceso de evaluar el pronóstico de los pacientes a los que se les ha realizado un trasplante de riñón, puede tener un impacto relevante en la salud de las personas. El algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft®, podría complementar la práctica clínica habitual al apoyar la monitorización de los pacientes trasplantados y evaluar el impacto de los tratamientos indicados con mayor antelación, para decidir sobre la pauta de tratamiento más adecuada en función del pronóstico predicho por el algoritmo, sobre todo debido a la heterogeneidad en la capacidad de predecir el pronóstico (4).

La RS de la evidencia científica realizada en la presente ficha de evaluación de TNYE sobre el algoritmo de predicción iBox™ y su comparación con la predicción realizada por los profesionales sanitarios sobre la supervivencia del injerto renal, ha aportado una única publicación científica acorde a la pregunta de investigación. Sin embargo, a pesar de que solo sea una única publicación, esta aporta información relevante sobre dicha comparativa al incluir además diferentes perfiles, desde los más especialistas más expertos hasta los que se encuentran en pleno periodo formativo. Se observó que el algoritmo de predicción iBox™ aportaba valores pronósticos que se mimetizaban a los eventos de fracaso del aloinjerto renal que realmente ocurre en la vida real (78 % de pronóstico de supervivencia del aloinjerto renal realizado por el algoritmo de predicción iBox™ frente al 79 % de supervivencia de los injertos renales en la vida real), en comparación a las predicciones realizadas por el profesional sanitario a los cuales se observó una limitada capacidad de predicción, reproducibilidad y consistencia (4). La sobreestimación del riesgo del fracaso del aloinjerto renal que realizan los profesionales sanitarios, puede tener unas consecuencias sobre el impacto de la salud de los pacientes que podría ser reducido mediante el uso del algoritmo de predicción iBox™ como herramienta de apoyo a la decisión clínica realizada por las y los especialistas. Sin embargo, cabe destacar que son necesarios más estudios que corroboren estos resultados, con muestras de mayor tamaño en la realización de predicciones pronósticas a partir de diversos parámetros en comparación con la ofrecida por el algoritmo de predicción de iBox™.

Se espera que el algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® contribuya al desarrollo y a la aparición de nuevos tratamientos inmunosupresores en el campo del trasplante renal, ya que puede ser utilizado como variable secundaria de eficacia para demostrar la superioridad de nuevos tratamientos inmunosupresores en ensayos clínicos de fase II y III (57). Una vez finalicen los estudios en curso que lo están utilizando, se podrá confirmar o no el valor añadido que aporta su consideración en la toma de decisiones clínicas. Cabe destacar que en los últimos años, la supervivencia de los aloinjertos renales a corto plazo se ha incrementado gracias a la aparición de nuevos tratamientos inmunosupresores, con una tasa de supervivencia del aloinjerto renal del 91 % a un año postrasplante según el informe anual de 2018 de la *European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA) (58). A pesar de estos mejores resultados a corto plazo, la supervivencia del aloinjerto renal a largo plazo sigue siendo subóptima. La tasa de supervivencia del injerto a 5 y 10 años después del trasplante renal de donante fallecido es del 77 % y un 56 %, respectivamente (5). Es por este motivo que el uso como herramienta de apoyo de este algoritmo predictivo podría permitir realizar evaluaciones del riesgo de fracaso del injerto a largo plazo (cinco años vista), viéndose reducida la duración de

los ECA y facilitando su aparición en el mercado en caso de demostrar su utilidad pronóstica. Adicionalmente, se podría incrementar la supervivencia del aloinjerto renal al poder efectuar cambios terapéuticos tras observarse señales de potencial fracaso (5).

Además, a pesar de que el valor del algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® reside en la integración de un amplio espectro de parámetros procedentes de múltiples fuentes altamente asociadas con el riesgo de fracaso del aloinjerto renal a largo plazo, este no integra la complejidad de la relación médico-paciente (4). Cabe destacar que, otros parámetros específicos, como las complicaciones relacionadas con el tratamiento inmunosupresor y acontecimientos como el cáncer y las infecciones, tienen una influencia importante en las decisiones clínicas. Sin embargo, el algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® no los tiene en cuenta, aunque puede integrar indirectamente las consecuencias de estos acontecimientos. Por otro lado, las predicciones realizadas por parte del profesional sanitario sí que pueden llegar a tener en cuenta una amplia visión general del paciente, que actualmente no puede alcanzar un modelo multivariable de regresión de Cox. Así pues, el algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft®, podría considerarse como una herramienta complementaria que ayuda al médico en la evaluación del paciente y, por tanto, puede servir como herramienta de apoyo en la toma de decisiones (4).

### VII.3 Impacto económico de la tecnología

La RS de la literatura publicada no ha permitido identificar evidencia científica sobre el impacto económico del algoritmo de predicción iBox™. Este aspecto constituye, en consecuencia, una laguna de conocimiento que debe abordarse en futuros estudios, cuyo diseño deseable sería un análisis de impacto presupuestario, seguido de un análisis de coste-efectividad y/o coste-utilidad, en función de los datos disponibles en el SNS.

### VII.4 Impacto organizativo, ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

Por lo que respecta a los cambios organizativos que se prevén en la práctica clínica al permitirse una comunicación más directa entre profesional sanitario y paciente, posibilita que la gestión de la enfermedad sea mucho más participativa, predictiva, preventiva y personalizada. Sin embargo, al ser un algoritmo de apoyo a la decisión de los profesionales sanitarios, no

se sustituirá la participación del especialista nefrólogo en su evaluación de la predicción del riesgo de rechazo del aloinjerto renal. Sin embargo, y sobre la base de que se tengan más datos de los ensayos clínicos en que el algoritmo de predicción iBox™ se está utilizando como variable secundaria de eficacia, permitirá al profesional sanitario la elección de un tratamiento inmunosupresor u otro en función de las predicciones que realice el algoritmo de predicción iBox™.

Aunque la RS de la literatura publicada no ha permitido identificar resultados sobre aspectos éticos, sociales, legales, políticos y culturales derivados de la implementación del algoritmo de predicción iBox™, deben considerarse algunos aspectos adicionales para complementar la evaluación de iBox™ realizada.

Por un lado, los algoritmos involucrados en la toma de decisiones deben tener en cuenta criterios de minimización de sesgos, transparencia y rendición de cuentas, siempre que sea factible técnicamente. Del mismo modo, la promoción de su uso deberá ser de forma ética, confiable y respetuosa con los derechos fundamentales. Los últimos avances en la IA pueden modificar la evolución y pronóstico de los pacientes, ya que permiten que los profesionales ofrezcan diagnósticos y planes de tratamiento más precisos (59). Estudios publicados como el de **Divard et al.**, refuerzan el interés de los investigadores por comparar la IA con los humanos en el diagnóstico o el pronóstico basándose en datos clínicos. Mucho se está estudiando sobre cómo la IA podrían superar a los profesionales sanitarios en la clasificación de imágenes y en el diagnóstico de enfermedades, pero también gracias al estudio de **Divard et al.**, se empiezan a investigar en el pronóstico a corto y largo plazo de la supervivencia del aloinjerto renal de los pacientes trasplantados (4, 60-63).

Un último aspecto ético que debe ser tenido en cuenta en este tipo de algoritmos es la responsabilidad en la toma de decisiones apoyada por un dispositivo médico que emite resultados pronósticos. Surgen dudas éticas y legales respecto a quién debería asumir la responsabilidad de un pronóstico incorrecto que podría derivar en un desenlace grave para el paciente (rechazo temprano del trasplante renal, decisión errónea de un tratamiento inmunosupresor frente a otro, etc.). Así, en el caso de una evaluación pronóstica incorrecta realizada mediante el algoritmo de predicción iBox™ como experto en segunda opinión: ¿sería responsable el profesional, la empresa o el centro asistencial que adquiere el dispositivo médico? Según la regulación europea de dispositivos médicos (64), un dispositivo médico debe llevar asociada una legislación de responsabilidad del producto. Sin embargo, en el momento actual de implementación de la tecnología, la decisión final sigue recayendo en el profesional asistencial que valora la situación con el algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® y toma la decisión.

## VII.5 Impacto medioambiental de la tecnología

El uso del algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® en ECA que en su versión abreviada calificada por la EMA se evita la realización de biopsias del tejido renal a los pacientes trasplantados (5), debería contribuir a la reducción del número de biopsias y sus posibles complicaciones y en consecuencia una reducción de los materiales que se utilizan para realizar y procesar las muestras histológicas que, generalmente, son tóxicos y nocivos para el medioambiente.

Adicionalmente, si se logra demostrar la superioridad de unas alternativas terapéuticas sobre otras mediante el uso del algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® como variable secundaria de los ECA, se podría reducir también el número de pruebas analíticas y diagnósticas, así como de tratamientos que pueden ser no útiles o ineficaces en los pacientes. De este modo se reduciría el consumo de recursos, reduciendo así el impacto medioambiental.

Sin embargo, también cabe destacar que el uso de este tipo de algoritmos automatizados podría tener también un impacto negativo en el medioambiente, especialmente en términos de consumo de energía y emisiones de carbono asociados al almacenamiento de datos, al entrenamiento y al desarrollo de los algoritmos, ya que requieren una cantidad masiva de poder computacional.



## VIII. Difusión e introducción esperada de la tecnología

De acuerdo con la información facilitada por Predict4Health®, el algoritmo de predicción iBox™ a través de la plataforma Predigraft® está disponible tan solo en los centros hospitalarios inscritos en el ECA en curso (NCT05112315) (38), y pretenden comercializarlo en la UE a partir de mediados del año 2025. Adicionalmente, no se ha podido obtener información por parte de Predict4Health® acerca de la difusión y penetración en el mercado esperadas.

### VIII.1 Monitorización postimplantación

Se debe monitorizar y revisar a largo plazo el desempeño de este algoritmo y garantizar que continúe teniendo relevancia clínica y satisfaga las necesidades organizacionales posteriores a la implementación como herramienta de apoyo a la decisión clínica por parte de profesionales sanitarios especialistas sobre la predicción de riesgo de rechazo del injerto renal a 3, 5 y 7 años.



# IX. Investigación en curso y recomendaciones

## IX.1 Investigación en curso

La búsqueda de estudios y ensayos en curso fue realizada por el documentalista (RP) en las bases de datos *clinicaltrials.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*. La búsqueda se realizó tanto a través de *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* como a través de sus propias plataformas. También, se hizo la búsqueda en PROSPERO para RS. Esta búsqueda se realizó el día 8 de agosto de 2024 y aportó un total de 25 resultados, de los cuales 5 fueron registros duplicados. Adicionalmente, se descartaron 2 registros: uno por no utilizarse el algoritmo de predicción iBox™, y otro por ser un ensayo clínico retirado (la compañía farmacéutica decidió interrumpir el programa de desarrollo de trasplantes renales de donante vivo). Se descartó otro que era una RS y metaanálisis (MA) por tampoco considerar el algoritmo de predicción iBox™ en su diseño. El único estudio que cumplió los criterios de selección fue NCT04918199, estudio observacional del cual surgió la publicación de **Divard et al.**, (4), la única incluida en la presente ficha de evaluación de TNYE.

Del total de los 17 estudios en curso: 2 aparecen como completados con publicaciones (2, 4); 4 aparecen como activos no reclutando; 6 aparecen como reclutando; 3 aparecen como aún sin reclutar; 1 aparece como inscripción por invitación y el último, aparece como terminado (el espónsor del estudio decidió interrumpir el programa de desarrollo del fármaco a analizar) (**Tabla 6**). Cabe destacar que, en 6 de los 17 estudios en curso (NCT03797196, NCT04561986, NCT04786067, NCT05156710, NCT05907096, EUCTR2021-000545-40-AT) se está utilizando el algoritmo de predicción iBox™ como variable de resultado secundaria para comparar tratamientos inmunosupresores y así poder demostrar o no la superioridad de los nuevos que están apareciendo para tratar a los pacientes con trasplante de riñón.

**Tabla 6.** Estudios en curso relacionados con el algoritmo de predicción iBox™

Título	Estado	Identificador del estudio	Objetivo del estudio
<i>Development and Validation of a Multidimensional Score to Predict Long-term Kidney Transplant Outcomes (iBOX)</i>	Completado	NCT03474003	Desarrollar una nueva variable subrogada, generalizable, transportable, mecánica y basada en datos, para los pacientes con trasplante renal. Adicionalmente, validar varias puntuaciones de riesgo para predecir la supervivencia del aloinjerto renal y la respuesta al tratamiento de pacientes con trasplante renal (2).
<i>Human Versus Computer-based Predictions of Long Allograft Survival (iBox vs. Human)</i>	Completado	NCT04918199	Evaluar y comparar la capacidad de los médicos para predecir la supervivencia del aloinjerto renal a largo plazo en comparación con el algoritmo informático iBox de predicción de la supervivencia del aloinjerto renal (4).
<i>Evaluation of Patient Outcomes From the Kidney Allograft Outcomes AlloSure Registry (KOAR)</i>	Activo, no reclutando	NCT03326076	Estudio observacional para desarrollar y validar el uso clínico de KidneyCare®/AlloSure®.
<i>RCT Comparing Immunosuppressive Regimens in Elderly Renal Transplant Recipients (OPTIMIZE)</i>	Activo, no reclutando	NCT03797196	Evaluar la hipótesis de que un régimen inmunosupresor adaptado a la edad y dirigido a reducir la inmunosupresión con una baja exposición al inhibidor de la calcineurina (tacrolimus) en combinación con everolimus mejorará los resultados en los receptores de edad avanzada en dos cohortes de pacientes.
<i>Clinical Impact of the iBox as an Early Intervention tool</i>	Activo, no reclutando	NCT05112315	Demostrar los beneficios clínicos y médico-económicos del dispositivo médico Predigraft®, demostrando que el uso de Predigraft® podría mejorar el seguimiento de los pacientes.
<i>Use of Predigraft in Kidney Transplant Patients (PREDIGRAFT2)</i>	Activo, no reclutando	NCT04969757	Evaluar el uso de la plataforma Predigraft® por parte de los pacientes trasplantados de riñón
<i>Toclizumab in Chronic Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients (INTERCEPT)</i>	Reclutando	NCT04561986	Evaluar la eficacia de la adición del anticuerpo anti-IL-6 tocilizumab al tratamiento estándar en comparación con el tratamiento estándar, para reducir el empeoramiento de la función del aloinjerto en receptores de trasplante renal con rechazo crónico mediado por anticuerpos.

**Tabla 6.** Estudios en curso relacionados con el algoritmo de predicción iBox™  
(continuación)

Título	Estado	Identificador del estudio	Objetivo del estudio
<i>Use of DNA Testing to Help Transition Kidney Transplant Recipients to Belatacept-only Immunosuppression</i>	Reclutando	NCT04786067	Identificar a los pacientes trasplantados de riñón que puedan cambiar del tratamiento inmunosupresor con múltiples fármacos a la monoterapia con Belatacept, utilizando el ADN libre de células y la expresión génica como marcadores de quiescencia inmunitaria.
<i>BIVV020 (SAR445088) n Prevention and Treatment of Antibody-mediated Rejection (AMR)</i>	Reclutando	NCT05156710	Evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de BIVV020 para la prevención y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes receptores adultos de trasplante renal.
<i>Prospective, Randomized Controlled Trial (smartNTx)</i>	Reclutando	NCT05897047	Demostrar que la telemedicina intervencionista aumentará las probabilidades de supervivencia del injerto renal a largo plazo, mejorará el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida, y reducirá las complicaciones y los costes sanitarios tras el trasplante renal.
<i>ARGX-117 in Deceased Donor Kidney Transplant Recipients at Risk for Delayed Graft Function (VARVARA)</i>	Reclutando	NCT05907096	Evaluar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de ARGX-117 en receptores de trasplante renal de donante fallecido.
<i>Australian Genomics Of Chronic Allograft Dysfunction Study (AUSCAD)</i>	Reclutando	NCT06314230	Determinar si el rechazo crónico y la pérdida del injerto renal se correlacionan con los patrones de reactividad del aloinjerto, la expresión génica y los perfiles de susceptibilidad.
<i>GENomic Medicine in Kidney Transplantation Study (GEM-KiT)</i>	Aún sin reclutar	NCT06365411	Detectar características genómicas que puedan predecir los resultados tras un trasplante de riñón.
<i>Assesment the Efficacy of Dd-cfDNA in Routine Patient Care in Kidney Transplant Recipients" (AI-CARE)</i>	Aún sin reclutar	NCT06406179	Demostrar la importancia de los niveles de dd-cfADN en sangre combinados con otros datos clínicos para disminuir el número de biopsias de aloinjerto durante los primeros 18 meses tras el trasplante.

**Tabla 6.** Estudios en curso relacionados con el algoritmo de predicción iBox™  
(continuación)

Título	Estado	Identificador del estudio	Objetivo del estudio
<i>Safety, Tolerability and Efficacy of the Therapeutic Antibody Felzartamab in Rejection Late After Kidney Transplantation</i>	Aún sin reclutar	EUCTR2021-000545-40-AT	Demostrar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del anticuerpo monoclonal CD38 felzartamab en el rechazo tardío del aloinjerto renal mediado por anticuerpos.
<i>Spatial Transcriptomics in Kidney Transplantation (SPACE-KiT)</i>	Inscripción por invitación	NCT06288425	Establecer una cohorte prospectiva y longitudinal para mejorar el diagnóstico y la gestión del rechazo del trasplante renal utilizando la patología de precisión.
<i>A Safety and Efficacy Study of FCR001 vs Standard of Care in de Novo Living Donor Kidney Transplantation (FREEDOM-1)</i>	Terminado	NCT03995901	Evaluar la seguridad, eficacia y beneficio global de la terapia celular FCR001 en el primer o segundo trasplante renal de donante vivo de novo en comparación con un régimen de inmunosupresión de control estándar de inducción de anticuerpos, tacrolimus, micofenolato y corticosteroides.

Adicionalmente, y como se ha especificado a lo largo de esta ficha de evaluación de TNYE, de la plataforma en desarrollo de KidneyCare® tan solo se dispone de un estudio en curso que ayudará a finalizar su desarrollo (NCT03326076) (47).

## IX.2 Guías y directrices

Se ha identificado una guía de la *European Association of Urology* (EAU) recientemente actualizada en 2024 sobre el trasplante renal, donde se expone una visión general de los aspectos médicos y técnicos relacionados con el trasplante renal (23). Sin embargo, no aparecen consideraciones sobre el uso del algoritmo de predicción iBox™ en la guía. En el ámbito nacional, no se han identificado guías específicas sobre el manejo de los pacientes con trasplante de riñón.

## X. Puntos clave

- Se ha realizado una RS de la literatura científica publicada sobre la utilidad pronóstica del algoritmo de predicción iBox™ en comparación con la práctica clínica habitual, así como el impacto en aspectos económicos, organizativos, sociales, éticos, legales, políticos y culturales asociados a su implementación. Los resultados de la RS han identificado solamente un único estudio de diseño observacional, con una baja probabilidad de sesgo, sobre la utilidad pronóstica del algoritmo de predicción iBox™ en cuanto a la probabilidad de supervivencia del injerto renal a los 7 años postevaluación en comparación con la predicción realizada por especialistas nefrólogos aplicando la práctica clínica habitual.
- Respecto a la utilidad pronóstica, el único estudio identificado sobre el algoritmo de predicción iBox™ concluye que el algoritmo predice de manera más realista y homogénea el pronóstico de supervivencia del aloinjerto renal, en comparación con las predicciones de los profesionales sanitarios, que son más heterogéneas y menos fiables. No obstante, su uso se plantea como una herramienta de apoyo al especialista en dicha predicción que sigue realizándose a partir de los parámetros habituales en la práctica clínica habitual.
- La calificación positiva por parte de la EMA como variable secundaria de eficacia en los ECA remarca la importancia que tiene el algoritmo de predicción iBox™, que podría ayudar a contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos inmunosupresores gracias al valor predictivo a largo plazo que ofrece, acortando la duración de los ECA y reduciendo el número de biopsias renales para la toma de decisiones clínicas.
- Se ha identificado como principal limitación de la evidencia científica disponible el bajo número de publicaciones identificadas en la RS que se ajustaban a la pregunta de investigación. Sin embargo, se han identificado 6 estudios en curso que están utilizando el algoritmo de predicción iBox™ como variable secundaria en ECA para evaluar la superioridad de diferentes tratamientos farmacológicos para el manejo de los pacientes con trasplante renal.
- Existen consideraciones relevantes sobre aspectos técnicos, éticos y legales ligados a la implementación en el SNS de una herramienta que emite un valor pronóstico como es el algoritmo de predicción iBox™ que se deberían tener en cuenta.

- Son necesarios estudios adicionales de validación de la utilidad pronóstica del algoritmo de predicción iBox™ comparada con los profesionales sanitarios en entorno clínicos reales e informen sobre su impacto real en el proceso asistencial y en la salud de la población diana.
- Se requiere información adicional para poder evaluar el posible impacto económico de la implementación del algoritmo de predicción iBox™ en el SNS. Futuros estudios deberían valorar el impacto presupuestario en el SNS y el coste-efectividad o coste-utilidad de la implementación de la tecnología.

# XI. Bibliografía

1. Segur-Ferrer J, Moltó-Puigmartí C, Pastells-Peiró R, Vivanco-Hidalgo RM. Marco de evaluación de tecnologías sanitarias: Adaptación para la evaluación de tecnologías de salud digital. Madrid, Barcelona: Ministerio de Sanidad, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2023. 316 p.
2. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;366:l4923.
3. Aubert O, Divard G, Pascual J, Oppenheimer F, Sommerer C, Citterio F, et al. Application of the iBox prognostication system as a surrogate endpoint in the TRANSFORM randomised controlled trial: proof-of-concept study. *BMJ open*. 2021;11(10):e052138.
4. Divard G, Raynaud M, Tatapudi VS, Abdalla B, Bailly E, Assayag M, et al. Comparison of artificial intelligence and human-based prediction and stratification of the risk of long-term kidney allograft failure. *Communications medicine*. 2022;2(1):150.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use C. Qualification opinion for the iBox Scoring System as a secondary efficacy endpoint in clinical trials investigating novel immunosuppressive medicines in kidney transplant patients. *European Medicines Agency*; 2022.
6. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12(3):630-9.
7. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(1):210-7.
8. Food and Drug Administration. LOI Determination Letter. Biomarker Qualification; 2020.
9. Predict4Health. CE mark (MDR 2a) granted for our Predigraft software powered by iBox technology 2021. Disponible en: <https://www.predict4health.com/news/french-start-up-predict4health-receives-ce-mark>.
10. Predict4Health. Predigraft. Manual del usuario profesional de la salud V1.29. 2021.
11. Predict4Health. The iBox technology: Leading the way to prevent and treat organ failure with AI 2023. Disponible en: <https://www.predict4health.com/ibox>.
12. Gray JN, Wolf-Doty T, Sulejmani N, Gaber O, Axelrod D, Abdalla B, et al. KidneyCare Guided Immuno-Optimization in Renal Allografts: The KIRA Protocol. *Methods and protocols*. 2020;3(4).
13. Víctor Lorenzo Sellarés DLR. Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología al día*. 2023.
14. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4s):S117-s314.
15. Ortiz A, Mattace-Raso F, Soler MJ, Fouque D. Ageing meets kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(3):523-6.
16. Chang A, Kramer H. CKD progression: a risky business. *Nephrol Dial Transplant*. 27. England 2012. p. 2607-9.
17. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120-31.

18. Carriazo S, Villalvazo P, Ortiz A. More on the invisibility of chronic kidney disease... and counting. *Clin Kidney J.* 2022;15(3):388-92.
19. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2022;42(3):233-64.
20. Artzi-Medvedik R, Kob R, Fabbietti P, Lattanzio F, Corsonello A, Melzer Y, et al. Impaired kidney function is associated with lower quality of life among community-dwelling older adults : The screening for CKD among older people across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr.* 2020;20(Suppl 1):340.
21. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):310.
22. Boenink R, Astley ME, Huijben JA, Stel VS, Kerschbaum J, Ots-Rosenberg M, et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J.* 2022;15(3):452-72.
23. Breda A BK, Figueiredo A, Lledó García E, Olsburgh J, Regele H. EAU Guidelines on Renal Transplantation. 2024.
24. A. Chandraker MY. Overview of care of the adult kidney transplant recipient 2024. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-care-of-the-adult-kidney-transplant-recipient?search=kidney%20transplantation&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-care-of-the-adult-kidney-transplant-recipient?search=kidney%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1).
25. Mahillo B. Registro Español de Enfermos Renales (REER); 2023.
26. Ministerio de Sanidad. La actividad mundial de trasplante de órganos se recupera y crece un 13,6% en 2021 [nota de prensa, 11/9/22]. Madrid: Ministerio de Sanidad. Gobierno de España; 2022.
27. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(7):473-85.
28. International Society of Nephrology. Global Kidney Health Atlas. 2024.
29. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología.* 2010;30(1):78-86.
30. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular | *Nefrología.* *Nefrología.* 2018;38(6).
31. Transplantation GOoDa. 2023. Disponible en: <https://www.transplant-observatory.org/>.
32. Sociedad Española de Nefrología. La enfermedad renal crónica en España. 2023.
33. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
34. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet.* 2018;392(10159):2052-90.
35. Navarro González JF, Ortiz A, Cebrián Cuenca A, Moreno Barón M, Segú L, Pimentel B, et al. Proyección de la carga clínica y económica de la enfermedad renal crónica entre 2022 y 2027 en España: resultados del proyecto Inside CKD | *Nefrología.* *Nefrología.* 2024.

36. Vanholder R, Annemans L, Bello AK, Bikbov B, Gallego D, Gansevoort RT, et al. Fighting the unbearable lightness of neglecting kidney health: the decade of the kidney. *Clin Kidney J.* 2021;14(7):1719-30.
37. Murray R, Zimmerman T, Agarwal A, Palevsky PM, Quaggin S, Rosas SE, et al. Kidney-Related Research in the United States: A Position Statement From the National Kidney Foundation and the American Society of Nephrology. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(2):161-7.
38. Clinicaltrials.gov. Clinica Impact of the iBox as an early intervention tool 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05112315?term=NCT05112315&rank=1&tab=table>.
39. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):947-60.
40. Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int.* 2010;78(12):1288-94.
41. Gonzales MM, Bentall A, Kremers WK, Stegall MD, Borrows R. Predicting Individual Renal Allograft Outcomes Using Risk Models with 1-Year Surveillance Biopsy and Alloantibody Data. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3165-74.
42. Prémaud A, Filloux M, Gatault P, Thierry A, Büchler M, Munteanu E, et al. An adjustable predictive score of graft survival in kidney transplant patients and the levels of risk linked to de novo donor-specific anti-HLA antibodies. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180236.
43. Moore J, He X, Shabir S, Hanvesakul R, Benavente D, Cockwell P, et al. Development and evaluation of a composite risk score to predict kidney transplant failure. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(5):744-51.
44. Shabir S, Halimi JM, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, et al. Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: a prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(4):643-51.
45. Budde K, Kaplan B. Stronger together: Lessons from the iBox qualification process. *American Journal of Transplantation.* 2023;23(10):1478-80.
46. ESOT. The European Society for Organ Transplantation. Transplant Therapeutics Consortium's iBox Scoring System becomes first EMA-qualified endpoint for transplant 2022. Disponible en: <https://esot.org/ttc-ibox-pressrelease/>.
47. Clinicaltrials.gov. Evaluation of patient outcomes from the Kidney Allograft outcomes AlloSure Registry (KOAR). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03326076?term=NCT03326076%20&rank=1>.
48. Predict4Health. Predigraft. Manual del usuario del paciente V1.29. 2023.
49. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):591-605.
50. Sautenet B, Blanco G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation.* 2016;100(2):391-9.
51. Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V, et al. Fibrosis progression according to epithelial-mesenchymal transition profile: a randomized trial of everolimus versus CsA. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1303-12.
52. Raynaud M, Aubert O, Divard G, Reese PP, Kamar N, Yoo D, et al. Dynamic prediction of renal survival among deeply phenotyped kidney transplant recipients using artificial intelligence: an observational, international, multicohort study. *Lancet Digit Health.* 2021;3(12):e795-e805.

53. Clinicaltrials.gov. Use of Predigraft in Kidney Transplant Patients (PREDIGRAFT2); 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04969757>.
54. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
55. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
56. 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).
57. Klein A, Loupy A, Stegall M, Helanterä I, Kosinski L, Frey E, et al. Qualifying a novel clinical trial endpoint (iBOX) predictive of long-term kidney transplant outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2023;23(10):1496-506.
58. Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste de Pablos C, Tomović F, Golan E, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clinical Kidney Journal*. 2021;14(1).
59. Ruiz R, Velasquez J. Inteligencia artificial al servicio de la salud del futuro. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2023;34:84-91.
60. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *Jama*. 2016;316(22):2402-10.
61. Krittanawong C, Virk HUH, Bangalore S, Wang Z, Johnson KW, Pinotti R, et al. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16057.
62. Gensheimer MF, Aggarwal S, Benson KRK, Carter JN, Henry AS, Wood DJ, et al. Automated model versus treating physician for predicting survival time of patients with metastatic cancer. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2021;28(6).
63. Flechet M, Falini S, Bonetti C, Güiza F, Schetz M, Van den Berghe G, et al. Machine learning versus physicians' prediction of acute kidney injury in critically ill adults: a prospective evaluation of the AKIpredictor. *Critical Care* 2019 23:1. 2019;23(1).
64. European Union Regulation. Consolidated text: Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. 2023.
65. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc*. 2016;104(3):240-3.
66. Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int*. 2018;94(5):964-73.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica para la realización de esta ficha de evaluación de TNYE se llevó a cabo en las bases de datos electrónicas Ovid (Medline / PubMed), EMBASE, *Cochrane Library*, *Web of Science*, Epistemonikos, *International HTA Database (INAHTA)* y BRISA. No se establecieron limitaciones temporales a la búsqueda, pero se estableció como filtro que el idioma de la publicación fuera inglés o castellano. Los resultados de la búsqueda bibliográfica fueron gestionados a través del gestor bibliográfico EndNote versión en línea (*online*), que también se utilizó para la eliminación de los registros duplicados según el método de **Bramer et al.** (65). A continuación, se describe la estrategia de la búsqueda bibliográfica realizada para cada una de las bases de datos consultadas y los resultados obtenidos.

### Estrategia de búsqueda en la base de datos OVID (Medline / PubMed, Tabla A1).

Fecha de realización: 14.06.2024. Resultados: 13.

Tabla A1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos OVID.

#	Búsqueda	Resultados
#1	(iBox or predigraft or kidneycare).tw.	27
#2	exp Kidney Transplantation/	107.314
#3	(transplant* or graft*).ab,ti.	825.962
#4	2 or 3	844.441
#5	1 and 4	13

## Estrategia de búsqueda en la base de datos EMBASE (Tabla A2).

Fecha de realización: 14.06.2024. Resultados: 45.

**Tabla A2.** Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos EMBASE.

#	Búsqueda	Resultados
#1	ibox:ti,ab,kw OR predigraft:ti,ab,kw OR kidneycare:ti,ab,kw	120
#2	'kidney transplantation'/exp	195.715
#3	transplant*:ab,ti OR graft*:ab,ti	1.214.403
#4	#2 OR #3	1.246.098
#5	#1 AND #4	45

## Estrategia de búsqueda en la base de datos CENTRAL (Tabla A3).

Fecha de realización: 14.06.2024. Resultados: 13.

**Tabla A3.** Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos CENTRAL.

#	Búsqueda	Resultados
#1	iBox:ti,ab,kw or predigraft:ti,ab,kw or kidneycare:ti,ab,kw	14
#2	[mh "Kidney Transplantation"]	4.704
#3	transplant*:ti,ab or graft*:ti,ab	61.037
#4	#2 OR #3	61.402
#5	#1 and #4	13

## Estrategia de búsqueda en la base de datos *Web of Science* (Tabla A4).

Fecha de realización: 14.06.2024. Resultados: 25.

**Tabla A4.** Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos *Web of Science*.

#	Búsqueda	Resultados
#1	TS=(iBox or pedigraft or kidneycare)	47
#2	TS=(transplant* OR graft*)	1.163.333
#3	#2 AND #1	25

## Estrategia de búsqueda en la base de datos Epistemonikos (Tabla A5).

Fecha de realización: 14.06.2024. Resultados: 14.

**Tabla A5.** Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Epistemonikos.

#	Búsqueda	Resultados
#1	(title:(iBox OR pedigraft OR kidneycare) AND (transplant* OR graft*)) OR abstract:(iBox OR pedigraft OR kidneycare) AND (transplant* OR graft*))	14

## Estrategia de búsqueda en la base de datos *International HTA Database* de INAHTA (Tabla A6).

Fecha de realización: 14.06.2024. Resultados: 0.

**Tabla A6.** Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos *International HTA Database*.

#	Búsqueda	Resultados
#1	(iBox OR pedigraft OR kidneycare) AND (transplant* OR graft*)	0

## Estrategia de búsqueda en la base de datos BRISA (Tabla A7).

Fecha de realización: 14.06.2024. Resultados: 0.

**Tabla A7.** Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos *International HTA Database*.

#	Búsqueda	Resultados
#1	(iBox OR pedigraft OR kidneycare) AND (transplant* OR graft*)	0

## Anexo 2. Criterios de selección de las publicaciones

Las referencias únicas obtenidas en la búsqueda bibliográfica sistemática fueron exportadas a la plataforma Rayyan. El proceso de cribado por título y resumen fue revisado por dos revisores (BM y IP) y el cribado a texto completo fue realizado por parte de un solo revisor (IP). La **Tabla A8** detalla los criterios de inclusión y exclusión definidos.

**Tabla A8.** Criterios de inclusión y exclusión de las publicaciones.

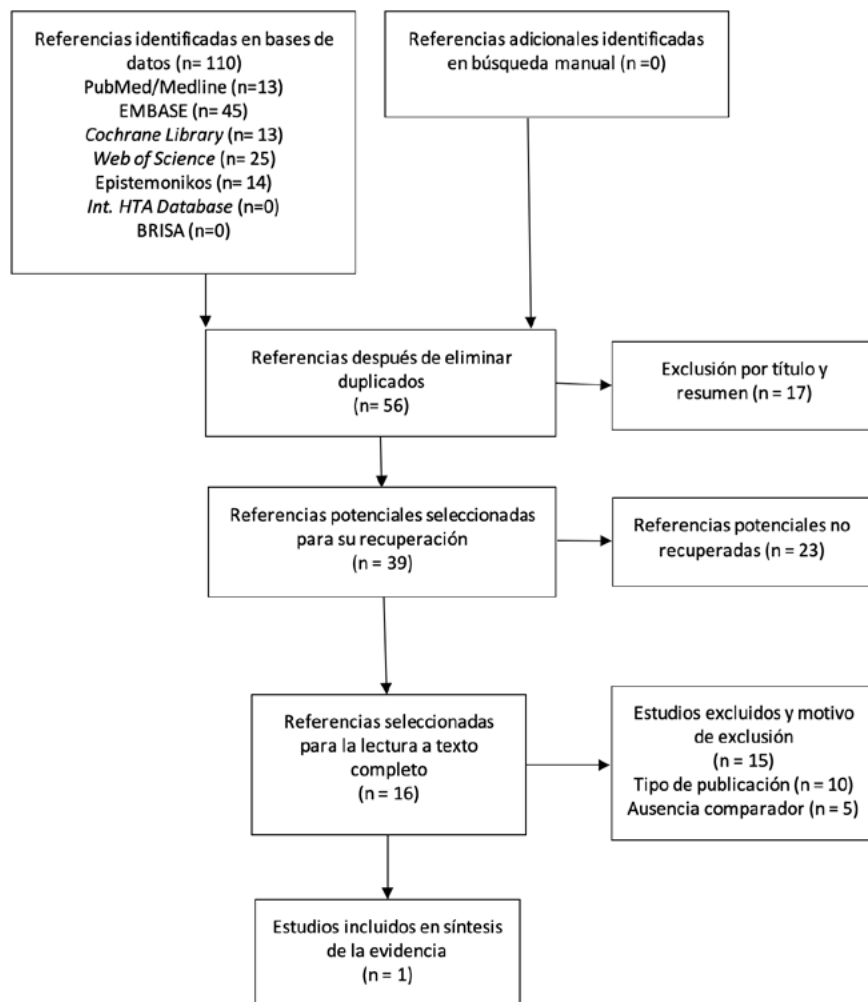
	Criterios de inclusión y exclusión definidos
Tipos de estudios e idioma	<p>Se incluirán estudios escritos en los siguientes idiomas (inglés, castellano o catalán) y con los siguientes diseños de estudio:</p> <p><b>Utilidad pronóstica y seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)</li> <li>• Estudios de pruebas pronósticas</li> <li>• Revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o de estudios observacionales con grupo control</li> <li>• ECA</li> <li>• Estudios observacionales con grupo control</li> </ul> <p><b>Aspectos económicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RS de estudios económicos</li> <li>• Estudios primarios de evaluación económica</li> </ul> <p><b>Aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RS de aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos</li> <li>• Cualquier otro diseño que aplique</li> </ul> <p><b>Evaluación de la calidad o riesgo de sesgo de los estudios</b></p> <p>Se analizará la calidad o el riesgo de sesgo de los siguientes diseños de estudios localizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RS: herramienta AMSTAR-2</li> <li>• Estudios ECA: herramienta RoB 2.0 (Cochrane)</li> <li>• Estudios observacionales: herramienta Robins-I</li> <li>• Estudios de evaluación económica: fichas de lectura crítica (FLC 3.0 de Osteba)</li> </ul>
Tipos de participantes	Mujeres y hombres en edad adulta ( $\geq 18$ años) con trasplante renal de donante vivo o cadáver.
Tipos de intervenciones y comparadores	<p><b>Intervención</b></p> <p>Prueba índice: Algoritmo de predicción iBox™ (desarrollado por el grupo de trasplantes de París INSERM UMR 970/AP-HP/Universidad de París) basado en un modelo de coeficientes de regresión <math>\beta</math> estimados a partir de un modelo multivariable de Cox, que integra datos funcionales, clínicos, inmunológicos e histológicos para predecir el riesgo de fracaso del injerto a largo plazo que refleja tanto la función del injerto renal como la respuesta inmunitaria del receptor del trasplante.</p> <p><b>Comparador</b></p> <p>Prueba de referencia (gold standard): atención clínica habitual para la evaluación del riesgo de fracaso del injerto (valoración clínica, factores pronósticos clásicos).</p>

**Tabla A8.** Criterios de inclusión y exclusión de las publicaciones.

	Criterios de inclusión y exclusión definidos
Tipos de medidas de resultados	<p><b>Utilidad pronóstica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia del injerto renal a corto y largo plazo (a corto plazo se considera un año postrasplante y a largo plazo a partir de 3-5 años, según el estudio de Coeman et al., 2018 (66)).</li> <li>• Mortalidad postrasplante renal.</li> <li>• Pauta de tratamiento necesaria según la predicción pronóstica generada.</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Seguridad clínica (asociada al rendimiento predictivo del algoritmo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consecuencias de una predicción errónea del riesgo de fracaso del injerto renal:</li> <li>• Sobreestimación del riesgo de fracaso del injerto renal.</li> <li>• Infraestimación del riesgo de fracaso del injerto renal.</li> <li>• Pauta de tratamientos innecesarios o ausencia de los indicados.</li> </ul> <p><b>Seguridad técnica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar desenlaces de privacidad, calidad de la información o funcionamiento técnico del equipo, entre otros.</li> </ul> <p><b>Aspectos económicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Costes asociados al uso de la tecnología: implementación de la tecnología, mantenimiento del software, curva de aprendizaje de los profesionales, entre otros.</li> <li>• Costes y efectividad asociados al rendimiento predictivo de la supervivencia del injerto (discriminación precisa a medio o largo plazo o errores de calibración).</li> </ul> <p><b>Aspectos organizativos, sociales, éticos, legales y políticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspectos organizativos: se valorará la existencia de desenlaces organizativos asociados a cambios en la organización asistencial, aunque no se espera que la intervención tenga un impacto organizativo significativo debido a que la tecnología evaluada no sustituirá al profesional a la hora de realizar el seguimiento y evaluar el riesgo de fracaso del injerto renal.</li> <li>• Aspectos sociales: se valora la posibilidad de que alguna publicación presente datos sobre la confianza de los especialistas en la tecnología a evaluar, debido a que su uso es complementario a la práctica clínica habitual.</li> <li>• Aspectos éticos, legales y políticos: se valorará la existencia de desenlaces asociados a la introducción de una intervención pronóstica en el proceso de seguimiento, monitorización y evaluación del riesgo de fracaso del injerto renal.</li> </ul>

## Anexo 3. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos

Figura A1. Diagrama de flujo PRISMA con la selección de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica sistemática realizada.



## Anexo 4. Referencias excluidas tras lectura a texto completo y motivo de exclusión

**Tabla A9.** Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica sistemática excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión.

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
#1	Auber, O.; et al. Application of the iBox prognostication system as a surrogate endpoint in the TRANSFORM randomised controlled trial: proof-of-concept study. <i>BMJ Open</i> . 2021 Oct 7;11(10)	Ausencia comparador
#2	Budde, K.; et al. Stronger together: Lessons from the iBox qualification process. <i>Am J Transplant</i> . 2023 Oct;23(10):1478-1480.	Tipo de publicación
#3	Cucchiari, D.; et al. Early kinetics of donor-derived cell-free DNA after transplantation predicts renal graft recovery and long-term function. <i>2023 Dec 20;39(1):114-121</i> .	Ausencia comparador
#4	Divard, G.; et al. Computer based, vs human based assessment of kidney allograft failure prediction and stratification (human vs ibox trial)	Tipo de publicación
#5	Djamali, A; et al. Biomarkers and multimodality testing in kidney transplantation	Tipo de publicación
#6	Gray, J.; et al. KidneyCare Guided Immuno-Optimization in Renal Allografts: The KIRA Protocol. <i>Methods Protoc</i> . 2020 Sep 30;3(4):68	Tipo de publicación
#7	Helanterä, I.; et al. Very Low Frequency of Pathological Findings in One-year Protocol Biopsies of Uneventful Standard Risk Kidney Transplant Recipients: Results From the Nordic Protocol Biopsy Study. <i>Transplant Direct</i> . 2024 Apr 11;10(5):e1621	Ausencia comparador
#8	Klein, A.; et al. Comparing the prognostic performance of iBOX and biopsy-proven acute rejection for long-term kidney graft survival. <i>Am J Transplant</i> . 2024 Apr 19;S1600-6135(24)00275-2	Ausencia comparador
#9	Klein, A.; et al. Qualifying a Novel Clinical Trial Endpoint (iBOX) Predictive of Long-Term Kidney Transplant Outcomes. <i>Am J Transplant</i> . 2023 Oct;23(10):1496-1506	Tipo de publicación
#10	Loupy, A.; et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. <i>BMJ</i> . 2019 Sep 17;366:l4923.	Ausencia de comparador
#11	Maldonado, A.; et al. Advances in personalized medicine and noninvasive diagnostics in solid organ transplantation. 2021 Jan;41(1):132-143	Tipo de publicación
#12	Mayer, K.; et al. Safety, tolerability, and efficacy of monoclonal CD38 antibody felzartamab in late antibody-mediated renal allograft rejection: study protocol for a phase 2 trial. <i>Trials</i> 23, 270 (2022)	Tipo de publicación
#13	Naesens, M.; et al. Surrogate Endpoints for Late Kidney Transplantation Failure. 2022 May 20;35:10136	Tipo de publicación
#14	Naeser, S.; Extended Validation of the iBox in Real Life Setting, Different Transplant Systems and Clinical Trials: The iBox EXTENDED Trial. 2023. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 38	Tipo de publicación
#15	Streichert, L.; Tocilizumab in chronic active antibody-mediated rejection: rationale and protocol of an in-progress randomized controlled open-label multi-center trial (INTERCEPT study). <i>Trials</i> . 2024 Mar 22;25(1):213	Tipo de publicación

## Anexo 5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La valoración de la calidad de la evidencia según QUADAS-2 (55) se presenta en la **Tabla A10**, la **Figura A2** y la **Figura A3**.

**Tabla A10** Evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2.

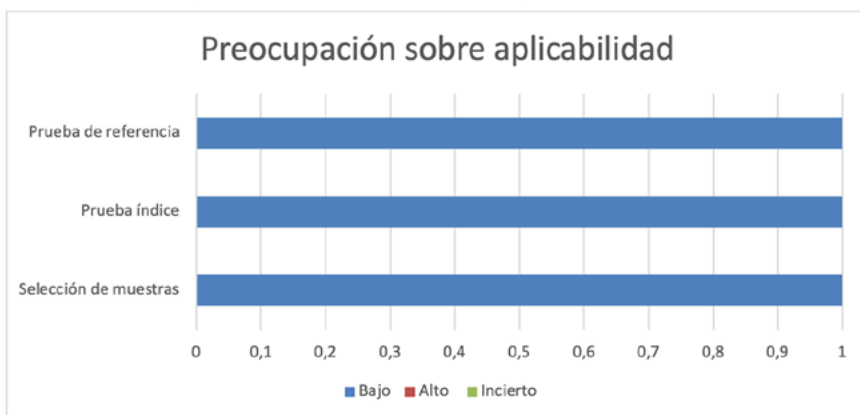
Publicación y año	Riesgo de sesgo				Inquietudes sobre la aplicabilidad		
	Selección de muestras	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Selección de muestras	Prueba índice	Prueba de referencia
Divard et al. 2022	B	B	B	B	B	B	B

Nota 1. A: alto riesgo de sesgo; B: bajo riesgo de sesgo; I: riesgo de sesgo incierto.

**Figura A2.** Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, primera parte: riesgo de sesgo.



**Figura A3.** Representación gráfica de la evaluación de la calidad de la evidencia mediante la herramienta QUADAS-2, segunda parte: inquietudes sobre la aplicabilidad.



## Anexo 6. Análisis de evidencia de los estudios incluidos

Tabla A11. Tabla de evidencia de los análisis incluidos.

Referencia de la publicación, año, país, diseño y fuente de financiación	Objetivo de la publicación	Intervención y comparador	Características de la población	Parámetros predictivos evaluados
<p>#1 Divard et al. 2022, Europa.</p> <p>Estudio de pruebas pronósticas, retrospectivo.</p> <p>Fuente de financiación: <i>INSERM–Action thématique incitative sur programme Avenir</i> (ATIP-Avenir)</p>	<p>Evaluar la capacidad de los médicos para predecir y estratificar el riesgo de fracaso del aloinjerto renal a largo plazo y compararlo con un algoritmo de predicción de IA validado (iBox™)</p>	<p><b>Intervención:</b> algoritmo de predicción pronóstica iBox™ para predecir el riesgo de fracaso del injerto renal.</p> <p><b>Comparador:</b> atención habitual para la evaluación del riesgo de fracaso del injerto renal (valoración clínica, factores pronósticos clásicos).</p> <p><b>Verdad fundamental o marco de referencia:</b> éxito o fracaso del aloinjerto renal.</p>	<p>De 4.000 pacientes receptores de trasplante renal de una cohorte multicéntrica prospectiva, se seleccionaron aleatoriamente 400 pacientes. Todos recibieron el trasplante renal entre enero de 2005 y enero de 2014.</p> <p>Edad media de los pacientes: 51,6 años.</p> <p>Participaron 9 profesionales sanitarios: 3 residentes, 3 médicos especialistas (nefrólogos) y 3 médicos séniores.</p>	<p><b>Intervención (iBox™):</b> tiempo desde el trasplante hasta la evaluación; factores funcionales, (FG y la proteinuria); características inmunológicas basadas en la concentración de los anticuerpos anti-HLA mediante MFI; aspectos histológicos (inflamación de la microcirculación glomerulitis y capilaritis peritubular), la inflamación intersticial y la tubulitis, la glomerulopatía por trasplante e intersticial y la atrofia por fibrosis tubular intersticial.</p> <p><b>Comparador (profesionales sanitarios):</b> de los 44 parámetros más comúnmente obtenidos en práctica clínica de los centros, los profesionales sanitarios priorizaron en función de su práctica clínica habitual.</p>

