

## **Biomarcadores de injuria renal aguda**

La Injuria renal aguda (IRA) tiene una elevada frecuencia, provocando consecuencias potencialmente graves tanto a corto y largo plazo, siendo un factor de riesgo independiente de mortalidad. La severidad de la IRA se corresponde con mayor riesgo de muerte, mayor estadía hospitalaria y progresión a la enfermedad renal crónica (ERC) (1).

Se desarrolla en una gran variedad de escenarios clínicos. En el mundo industrializado ocurre predominantemente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). En los países subdesarrollados es a menudo una enfermedad única, sin falla multiorgánica, frecuentemente asociada con una enfermedad específica o con formas específicas de infección. Afecta sobre todo a jóvenes sanos, y que tiene una mortalidad comparativamente más baja con las otras causas de IRA. Se sabe poco con respecto a su epidemiología y los datos no son certeros, ya que por mucho tiempo no hubo una unificación en los criterios para la definición o clasificación de la IRA. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años y esto se atribuye a la combinación de varios factores como; la edad avanzada de los pacientes, aumento en número y complejidad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el mayor uso de drogas inmunosupresoras y el creciente número de infecciones multirresistentes (2,3).

Los dos sistemas de definición más utilizados para la IRA son los criterios RIFLE y AKIN, ambas tienen una elevada sensibilidad y especificidad además que puede ser aplicada tanto a pacientes pediátricos, adultos y pacientes críticos. En el año 2012 se realiza la publicación de las nuevas guías internacionales de sobre Injuria Renal Aguda, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, donde se realiza la unificación de la definición de IRA según los criterios RIFLE y AKIN. Para el diagnóstico y clasificación de la severidad de la IRA se utiliza el volumen urinario y los niveles de creatinina sérica. Si bien la utilización de estas nuevas clasificaciones permitió unificar los criterios diagnósticos para la IRA, lograr un diagnóstico precoz en muchos casos y útil como factor pronóstico, pero ambos tienen limitaciones (2).

## **Biomarcadores**

Las herramientas para medir o evaluar la función renal (creatinina y diuresis) no detectan la mayoría de los casos en una etapa temprana, un momento en que es probable que las intervenciones proporcionen beneficios. La creatinina, urea y el volumen urinario son los marcadores de lesión renal utilizados pero sabemos que son poco sensibles y específicos para la detección del daño, teniendo un impacto en el pronóstico. La identificación de marcadores tempranos de daño renal ha sido un desafío debido a la naturaleza compleja de la IRA y sus múltiples etiologías.

### **Creatinina como biomarcador**

La creatinina es un producto metabólico no enzimático que se produce a partir del metabolismo muscular. Se genera de la creatina y a nivel hepático se metaboliza a creatinina. Se filtra libremente a nivel glomerular, no se reabsorbe pero se secreta por el túbulo proximal en un porcentaje variable. Por lo tanto los niveles de esta molécula pueden variar dependiendo de la ingesta proteica, la masa muscular, el metabolismo hepático y de la secreción tubular. Su

aumento luego de la pérdida de función renal es tardío, con la disminución del 50 % de la masa renal puede tardar más de 24 horas en llegar a modificarse y por lo tanto realizar el diagnóstico de IRA.

El biomarcador ideal de IRA o lesión renal aguda (LRA) es aquel capaz de detectar precozmente el daño renal, permitiendo el inicio de medidas terapéuticas para evitar la progresión a estadios más avanzados. Tener la capacidad de identificar la casusa y el sector del órgano comprometido (prerenal, renal, obstructivo), estratificación de riesgo y monitorización de la respuesta al tratamiento. Además de ser de fácil acceso y bajo costo.

Con este objetivo se han estudiado diversa moléculas en sangre y orina, algunos se han aprobado para el uso a nivel clínico y otros se utilizan en el ámbito de la investigación solamente. Se han identificados biomarcadores con deferentes funciones, marcadores de filtrado glomerular, de lesión celular, proteínas estructurales y de función tubular.

Cada uno tiene diferentes cualidades como biomarcador y se plantea que el uso combinado de ellos mejore el rol individual de los mismos. A continuación describiremos alguno de los más estudiados para la evaluación y diagnóstico de lesión renal.

### **Cistatina C**

Es una proteína producida por las células nucleadas y pertenece a la familia de las proteínas inhibitoras de cisteína-proteasas. No tiene unión a las proteínas plasmáticas, se filtra libremente por el glomérulo y reabsorbe a nivel del túbulo proximal, en condiciones fisiológicas su presencia en la orina es casi cero. Los niveles plasmáticos de Cistatina C no se ven modificados por la dieta, el sexo, la masa muscular o la edad y se correlacionan fuertemente con el filtrado glomerular. Este biomarcador es capaz de detectar alteración del filtrado glomerular hasta 48 horas antes que se elevan los niveles de creatinina sérica en los pacientes críticos. Constituye una herramienta superior a la creatinina en la evaluación del filtrado glomerular en los pacientes con ERC, incluso en estadios más avanzados (4,5).

### **Interleuquina-18 (IL-18)**

Es una citoquina proinflamatoria producida en monocitos, macrófagos y células tubulares proximales. Esta molécula se libera en la orina frente a la sepsis y luego de lesión isquémica. Sus niveles aumentan luego de 6 horas llegando al pico a las 12 horas del daño renal agudo, aumentan hasta dos días antes del incremento en la creatinina sérica. Su uso se plantea para predecir progresión o muerte en los pacientes con IRA estadio I, en los primeros tres días después de la cirugía cardíaca, y conjuntamente con el uso de KIM-1, mostró buen desempeño en el pronóstico de IRA estadio III o muerte. No es específica para identificar la ERC (5,6,7).

### **Kidney Injury molecule-1 (KIM-1)**

KIM-1 es una proteína transmembrana de expresión mínima en condiciones normales y sus niveles aumentan drásticamente frente a la isquemia en estudios in vivo. Se ha propuesto como un biomarcador de lesión tubular. La concentración de KIM-1 aumenta en la orina cuando hay pérdida del ribete en cepillo de éstas células, sobre todo en los pacientes que presentan isquemia renal. Los niveles elevados se asocian a la severidad de la enfermedad,

requerimiento de diálisis y mortalidad en los paciente críticos. Cuando los niveles urinarios descienden se podría utilizar como predictor de recuperación funcional (5,7)

### **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)**

Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos o NGAL es una proteína que pertenece a la familia de la lipocalina. Es un componente importante en la inmunidad innata y sus niveles se ven aumentados en los estados proinflamatorios. Se expresa en diferentes tejidos además del renal, como pulmones y colon. Se filtra libremente y se reabsorbe en el túbulo. Cuando hay daño renal los niveles urinarios de NGAL aumentan tanto por menor reabsorción tubular como por mayor liberación a nivel distal. Este aumento se puede ver precozmente, de 3 a 6 horas luego de la injuria y sus niveles son influenciados por diferentes factores como el sexo, la edad y en la ERC (5,7).

### **Biomarcadores de interrupción del ciclo celular (TIMP-2/IGFBP-7)**

En los últimos años se han estudiado biomarcadores con la capacidad de predecir daño renal moderado o grave. Las células tubulares frente a un evento de lesión o injuria renal interrumpen el ciclo celular en G1 o S. En ese caso expresan proteínas involucradas en este proceso: inhibidor tisular de metaloproteinasas-2 (TIMP-2) y proteína fijadora del factor de crecimiento insulínico tipo 7 (IGFBP-7). Hay varios estudios realizados en pacientes críticos que demuestra que estos nuevos biomarcadores funcionan mejor como predictores de desarrollo de LRA moderada o grave (KDIGO 2 o 3) dentro de las 12 horas posteriores a la recolección de la muestra. El beneficio se observó en el uso combinado de estos biomarcadores. Un estudio multicéntrico realizado en 728 pacientes críticos comparó estos dos marcadores con los ya existentes (IL-18, NGAL, KIM-1), con un área bajo la curva significativamente mayor ( $P < 0,0002$ ) para predecir la lesión renal (5,7,8)

Si bien los marcadores de lesión o injuria renal utilizados hasta el momento como la creatinina y diuresis tienen varias limitaciones, son con los que contamos en la práctica clínica diaria. Los nuevos biomarcadores están aún en fase de investigación y validación, y resta por demostrar de manera terminante que su uso en la práctica clínica diaria, mejore la capacidad de diagnosticar la injuria de manera temprana y de esta manera, impactar positivamente en las consecuencias adversas de la IRA (7,8).

- 1 Kellum J, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(1):1–138.
- 2 Bertullo M. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2016;32(3):178–89.
- 3 Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016 23;315:801-810.

- 4 Fernández-García M, Coll E, Ventura-Pedret S, Bermudo-Guitarte C. Cistatina C en la evaluación de la función renal. Rev Lab Clin, 4: 50-62, 2011
- 5 Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: Nuevas perspectivas. Med Intensiva. 2014;38(6):376–85.
- 6 Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. J Am Soc Nephrol 2005; 16:3046.
- 7 Yu L. Biomarcadores de estrés y lesión. ¿Cuál es la evidencia? Medición de FG en tiempo real. Prueba de Furosemida. Curso on-line IRA. 2020 SLANH.
- 8 Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. Lancet, 2015; 385:2616-43.