

Biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de lesión renal aguda asociada a sepsis

Dra. Olynka Vega Vega

*Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición,
Salvador Zubirán, Ciudad de México, México*

En el pasado reciente se han descubierto y caracterizado varios biomarcadores de lesión renal aguda asociada a sepsis (LRA-AS). Estas moléculas pueden detectarse en la orina o la sangre y significar daño estructural al riñón. Clínicamente, se proponen como diagnóstico complementario a la creatinina sérica y la diuresis para realizar una detección temprana, un diagnóstico diferencial y evaluación pronóstica de la LRA-AS. Los requisitos más obvios para un biomarcador incluyen que reflejen la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Por lo tanto, un biomarcador de LRA debería derivar del riñón lesionado y reflejar un proceso molecular íntimamente relacionado con la lesión tisular.

En general los biomarcadores de la LRA-AS se pueden clasificar entre aquellos de **estrés celular**, aquellos que predicen la **extensión del daño del parénquima** y, finalmente los que **predicen recuperación de la función renal** después de un evento de LRA-AS.

Biomarcadores de estrés celular a nivel renal

Estos biomarcadores son también conocidos como de detención del ciclo celular. En el contexto de lesión renal isquémica o séptica, se ha demostrado que las células epiteliales renales sufren una detención del ciclo celular G1. Tanto el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2), como la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la

insulina 7 (IGFBP7) han demostrado ser unos biomarcadores que se elevan con el arresto de la célula renal.

TIMP-2/IGFBP7

Aunque su origen y rol en la fisiopatología de la LRA-AS no se conoce, en el estudio en el que se descubrieron estos biomarcadores, se encontró que el producto de las concentraciones de IGFBP7 y TIMP-2 fue superior a varios otros biomarcadores para predecir LRA de forma temprana, lo que luego se validó en cohortes adicionales.

Su valor diagnóstico fue re-validado en el estudio Safiro (Sapphire study), donde se encontró que el producto de estos dos biomarcadores tenía mejor rendimiento diagnóstico en comparación con otros 7 biomarcadores, con una área bajo la curva (ABC) de 0.8. Hoy en día es el biomarcador por excelencia de estrés celular y ya se encuentra comercializado en varios países del mundo.

Biomarcadores de daño renal

Estos biomarcadores son los más explorados y donde hay mayor variedad de moléculas estudiadas. En el contexto de LRA-AS los biomarcadores más estudiados son el NGAL, KIM-1, L-FABP y la IL-18 que son de los que hablaremos a continuación.

NGAL

Sin duda es el biomarcador de LRA más estudiado. La lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL) es una lipocalina se expresa en niveles muy bajos en

diferentes tejidos, como riñón, tráquea, pulmones, estómago y colon. Su expresión aumenta marcadamente en la inflamación, por lo tanto, constituye un biomarcador de activación leucocitaria sistémica, siendo considerado un reactante de fase aguda. NGAL se filtra libremente y se reabsorbe a nivel tubular proximal por endocitosis. La lesión del epitelio tubular proximal altera su reabsorción. Por otra parte, en condiciones de daño renal, la expresión de NGAL en el epitelio tubular distal aumenta, particularmente en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo colector. La concentración urinaria de NGAL aumenta en condiciones de daño tubular, tanto por una menor reabsorción como por una mayor liberación a la luz tubular, indicando daño tubular tanto proximal como distal. NGAL constituye un marcador precoz de daño renal, ya que su concentración sérica se eleva a las 2h del daño y precede 24h al incremento de la concentración sérica de creatinina. Su concentración urinaria y sérica también se encuentran elevadas en otras condiciones, como la infección del tracto urinario y la enfermedad renal crónica. En el contexto de LRA-AS su ABC es de 0.87.

KIM-1

La molécula de daño renal tipo 1 (KIM-1) es una glucoproteína transmembrana, cuya expresión es mínima en condiciones normales y muy elevada tras la isquemia renal. KIM-1 participa en el proceso de regeneración tras el daño epitelial, y en la eliminación de células muertas en la luz tubular. La pérdida del ribete en cepillo de las células tubulares en el daño renal incluye al dominio extracelular de KIM-1, con el consiguiente incremento de su concentración en la orina. La concentración urinaria de KIM-1 se ha propuesto como un

biomarcador de daño tubular proximal, se eleva entre las 12 a 24 h después del insulto renal y tiene una ABC de 0.78 para predecir LRA-AS. Sus limitaciones son que se encuentra elevada en pacientes con proteinuria y enfermedad renal crónica.

L-FABP

La forma hepática de las proteínas ligadoras de ácidos grasos (L-FABP), pertenece a la familia de 9 proteínas ligadoras de ácidos grasos (*fatty-acid binding proteins, FABP*). Su principal función es transportar ácidos grasos de cadena larga dentro de las células y cada una son denominadas de acuerdo con el tejido donde fueron inicialmente descritas. También limitan el efecto oxidante sobre las membranas celulares de productos intermediarios tóxicos. La forma hepática (L-FABP) se expresa en el hígado y, en menor medida, en el riñón y en el intestino delgado. En el riñón, la L-FABP se expresa en células del túbulo proximal. Los niveles urinarios son indetectables en condiciones normales, y se libera a la orina en condiciones de hipoxia por disminución del flujo sanguíneo peritubular. Se ha demostrado que es un biomarcador de LRA con un rendimiento diagnóstico regular con una ABC de 0.77.

IL-18

La interleucina 18 (IL-18) es un reactante de fase aguda, pero se ha demostrado que también se produce en las células intercaladas renales del túbulo colector en los riñones sanos pero que se induce su producción y secreción a la orina en las células dañadas por la isquemia, a las 12-24 h después de dicho insulto. En base a este conocimiento, en varios estudios se ha evaluado su rendimiento diagnóstico con pobres resultados, con una ABC de

0.71. La gran limitante es que se encuentra elevada en todos los estados proinflamatorios y casos de infección del tracto urinario.

Biomarcadores de Recuperación Renal

Una de las grandes áreas de investigación en el campo de la LRA es el búsqueda de biomarcadores que predigan que pacientes van a recuperar la función renal después de un episodio grave, sobre todo cuando requieren de terapia de reemplazo renal (TRR). Son muchos los biomarcadores que se han estudiado con muy pobres resultados. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la Ciudad de México se realizó un estudio prospectivo durante la etapa del COVID en el cual se buscaron biomarcadores de recuperación de la función renal en pacientes con LRA-AS y que requirieron TRR. En este estudio se encontró que los niveles de Serpina A3 del día 7 y 14 eran los que tenían mejor ABC para predecir este desenlace. Por el otro lado, los niveles de KIM-1 del día del inicio de la TRR también tenía buen rendimiento diagnóstico.