

DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE INJURIA RENAL AGUDA: NUEVOS BIOMARCADORES

Roldán Giraldo JS¹, Tovar Arboleda P², Nieto JF³

NEFROLOGÍA ARGENTINA 2015;13(2):93-96

INTRODUCCIÓN

La injuria renal aguda (IRA) es el término utilizado para describir un síndrome clínico caracterizado por la alteración abrupta y sostenida de la función renal, que ocurre en menos de 48 horas y se caracteriza sin importar el origen por un aumento en la retención de productos nitrogenados del metabolismo (urea y creatinina) y de los no nitrogenados¹.

En el año 2004, el grupo de trabajo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) publicó la clasificación RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD*) de la IRA. Posteriormente, en el año 2007, un nuevo grupo de trabajo, AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), redefinió la clasificación de la IRA con los siguientes parámetros y se ha validado en las guías KDIGO del 2012²⁻²²:

- El incremento absoluto de la creatinina sérica (Crs) superior o igual a 0,3 mg/dl.
- Un incremento porcentual de la Crs superior o igual al 50% (1,5 veces el basal).
- Oliguria documentada inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas.

La importancia de la IRA radica en que los pacientes que la presentan tienen un significativo incremento de la morbilidad y la mortalidad, además de un aumento en los días de estancia hospitalaria y mayores costos para el sistema de salud. El diagnóstico de la IRA basado en aumentos séricos de creatinina ofrece el problema que cuando se tienen alteraciones en este marcador sérico, la pérdida por injuria de la masa nefronal ha superado el 50%, por lo que el papel de nuevos biomarcadores con ca-

pacidad de identificar tempranamente la afección del parénquima renal (tanto como dos a cuatro horas posterior al inicio de la agresión), plantea una posibilidad de intervenciones más tempranas y dirigidas a disminuir la progresión de la injuria renal, impactando positivamente en el manejo del paciente³⁻²².

LIMITACIÓN DE MARCADORES CLÁSICOS

Los marcadores convencionales de IRA tanto plasmáticos (creatinina y nitrógeno ureico), como los urinarios (fracción excretada de sodio, sedimento activo, fracción excretada de urea) tienen una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico temprano considerado este como en las primeras 8 a 12 horas luego del insulto renal inicial, y que estos marcadores convencionales son fácilmente afectados por factores extrínsecos e intrínsecos, sin dejar de mencionar que no permiten dilucidar el origen de la agresión renal⁴.

Estas limitaciones de los marcadores clásicos ha hecho que se intensifiquen estudios de investigación con miras a estandarizar la medición de nuevos biomarcadores tanto plasmáticos como urinarios para lograr el diagnóstico temprano de injuria renal aguda, y que estos permitan además ubicar la alteración de acuerdo al sitio comprometido principalmente, lo que ayuda a identificar factores asociados al daño renal y su pronta intervención⁵.

Los nuevos biomarcadores séricos o urinarios deben tener características biológicas que permitan, mediante su medición, disminuir la posibilidad de errores de interpretación secundarias a factores tanto intrínsecos como extrínsecos y estar fácilmente disponibles a un bajo costo (**Tabla 1**)⁴⁻⁵. Este marcador aún no existe, sin embargo actualmente es tema de amplia investigación.

Algunos de los nuevos biomarcadores de injuria renal aguda ya están disponibles en nuestro medio (gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalinas NGAL y cistatina C) y pueden ser de utilidad clínica para detectar alteraciones de la función renal con hasta 24 horas de diferencia con respecto a la aparición de alteraciones en la creatinina plasmática, sin que esto demerite el papel de esta última en el seguimiento y diagnóstico de injuria renal.

GELATINASA DE NEUTRÓFILOS ASOCIADA A LIPOCALINAS (NGAL)

La gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalinas (NGAL por sus siglas en inglés y para este artículo), es el más estudia-

1. Especialista en Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana. – Miembro del Colombian Intensive Care Research Team (CICRET) – Miembro de la Asociación Colombiana de Medicina Interna

2. Medico Universidad San Martin – Medico Clínica Integral de Diabetes

3. Internista y Nefrólogo Universidad de Antioquia – Grupo de Trasplante Renal Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín Colombia.

Tabla 1. Características del biomarcador ideal para IRA.

1. No invasivo.
2. Fácilmente detectable en orina y/o plasma.
3. Alta sensibilidad y especificidad para IRA.
4. Medición rápida y fácil, capacidad de detección temprana.
5. Un marcador tanto de injuria como de función.
6. No afectado por fisiología renal (excreción - filtración - absorción).
7. No afectado por otras variables externas o internas.
8. Que permita hacer diagnóstico y pronóstico.
9. Que posibilite ubicar lugar de alteración renal.

do y promisorio de los nuevos biomarcadores de Injuria renal aguda. Es una proteína de la familia de las lipocalinas compuesta por 8 cadenas beta de la variedad de ligandos transportadores⁶. La primera oportunidad en que fue aislada en humanos, se identificó como una proteína de 25 kilodaltons unida a la gelatinasa de células nucleadas principalmente neutrófilos y células proliferativas del túbulo proximal a nivel renal y que está sobre expresada en la injuria del parénquima renal y el epitelio tubular⁶⁻⁸.

NGAL ha sido evaluada en distintos estudios principalmente en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como predictor temprano de injuria renal aguda, en los cuales elevaciones tan tempranas como 2 horas luego de la admisión se correlacionaron con la aparición de injuria renal 24 a 72 horas luego de la medición inicial, siendo un marcador que cobra interés como predictor temprano de necrosis tubular aguda e isquemia⁸⁻⁹. Un estudio de 65 pacientes admitidos en la UCI demostró que en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis sin alteración en la creatinina al ingreso, una elevación de los niveles de NGAL en orina se correlacionaba con el desarrollo de injuria renal aguda durante la estancia y fue un buen predictor (area bajo la curva ROC=0,86) de alteración en la función renal¹⁰.

Un metaanálisis con datos de 2500 pacientes incluyendo 19 estudios observacionales fue realizado buscando evidencia acerca de la capacidad diagnóstica y pronóstica de este marcador para injuria renal aguda y el cual demostró que NGAL urinario y plasmático fue un buen predictor de injuria renal aguda en pacientes críticamente enfermos, sometidos a cirugía cardiovascular o medios de contraste, y que sus valores se elevaron incluso 24 a 48 horas antes de que se encontraran alteraciones en la medición de la creatinina plasmática¹¹⁻¹².

MOLÉCULA KIM-1

El KIM-1 (*Kidney Injury Molecule*) por sus siglas en inglés, es una glicoproteína transmembrana con dominios de tipo mucina e inmunoglobulina que no es detectable en el epitelio y parénquima renal normal, como tampoco en orina de individuos sin alteración renal, pero presenta valores altamente elevados en humanos con daño de las células epiteliales tubulares renales luego de una injuria tóxica o isquémica¹¹.

Un estudio de 6 pacientes con necrosis tubular aguda confirmada por biopsia demostró por métodos inmuno-histoquímicos

niveles elevados de KIM-1 en el tejido epitelial tubular de este grupo de pacientes comparado con injuria renal de otras etiologías y a su vez comparado con pacientes con enfermedad renal crónica ($2,92\pm0,61$ vs. $0,63\pm0,17$ vs. $0,72\pm0,17$), respectivamente, con una $p<0,01$ a favor del grupo de necrosis tubular aguda, con lo que se evidencia que este marcador puede ser de utilidad en el diagnóstico temprano y discriminatorio de injuria renal aguda secundaria a esta entidad¹³.

Altos niveles urinarios de KIM-1 fueron evaluados de manera prospectiva en un estudio de cohorte que incluyó 201 pacientes hospitalizados con injuria renal aguda, y estos niveles elevados se asociaron con desenlaces clínicos adversos como muerte y necesidad de terapia de reemplazo renal por medio de hemodiálisis en este grupo de pacientes¹⁴.

Modelos preclínicos indican que KIM-1 está altamente correlacionado con la severidad de la injuria a nivel histológico (ROC: 0,91-0,99), y fue mucho mejor en este aspecto que la creatinina plasmática (ROC: 0,73-0,85) y que el nitrógeno ureico (ROC: 0,79-0,9), convirtiéndose en un marcador capaz de estimar la magnitud de la isquemia tras la injuria renal inicial¹⁵.

INTERLEUQUINA 18 (IL-18)

La interleuquina 18 (IL-18) es una citoquina proinflamatoria que se expresa de manera constitutiva en las células intercaladas del túbulo contorneado distal, el túbulo conector y el colector en riñones humanos^{11,16}. Para la liberación de esta IL-18 se requieren otros componentes celulares como la caspasa tipo 1, que se encarga de catalizar la conversión a la forma biológicamente activa de la IL-18¹⁶.

Un estudio realizado en humanos evaluó los niveles de IL-18 en orina, y encontró que estos se encontraban francamente elevados en pacientes con necrosis tubular aguda en comparación con otras alteraciones del parénquima renal, lo que le conferiría gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico temprano diferencial de esta entidad en el paciente con injuria renal y la cual no se eleva en individuos sanos o con enfermedad renal crónica¹⁶⁻¹⁷.

IL-18, al ser una citoquina proinflamatoria, se encuentra elevada en el plasma por situaciones diversas diferentes de la injuria renal aguda por necrosis tubular, principalmente en sepsis, choque séptico, endotoxina y estado de isquemia reperfusión con lo cual sus niveles plasmáticos no son de utilidad en la valoración de la agresión renal temprana, pero si en el pronóstico de injuria renal aguda en el contexto de choque séptico como predictor de mortalidad. En términos prácticos sus niveles son de gran utilidad diagnóstica cuando son medidos en orina para AKIN por necrosis tubular aguda como se puede observar en la **Tabla 2**¹⁶⁻¹⁷.

El estudio de Chirag et al., encontró que en los pacientes que presentaban necrosis tubular aguda como etiología de la injuria renal aguda los niveles urinarios de IL-18 se elevaron de manera significativa como se mencionó anteriormente en comparación con otras etiologías y controles sanos con resultados significa-

Tabla 2. Características de los nuevos biomarcadores.

Biomarcador	Medido en	Tiempo elevación	Método	Escenario
NGAL 1,*	plasma/orina	2 – 6 horas	Elisa	NC – QC – TR
KIM-1	Orina	5 – 6 horas	Elisa	NC – QC – TR
IL-18 1,*	Orina	4 – 6 horas	Elisa	NTA – TR – QC
Netrina-1	Orina	2 – 4 horas	Elisa	NIM – NIA – QC

NC: nefropatía contraste. NIM: nefropatía inducida medicamentos. NIA: nefropatía isquémica aguda. NTA: necrosis tubular aguda. QC: cirugía cardíaca. TR: trasplante renal.
1,* Injuria renal aguda en sepsis.

tivos: niveles de IL-18 en NTA 644 pg/mg creatinina (media, 814±151 pg/mg creatinina; $p<0,0001$) *versus* controles sanos, 16 pg/mg creatinina (media 23±9 pg/mg creatinina); pacientes con azoemia prerrenal, 63 pg/mg creatinina (media 155±68 pg/mg creatinina); pacientes con infección del tracto urinario, 63 pg/mg creatinina (media 149±110 pg/mg creatinina)¹⁶⁻¹⁷.

NETRINA 1

Es una molécula neuronal relacionada con la laminina, la cual no es expresada en las células de los epitelios tubulares renales de individuos sanos. Netrina 1 se ha encontrado elevada en orina de ratones experimentales sometidos a isquemia-reperfusión, al igual que recientemente se encontró elevación de este biomarcador en orina luego de cirugía de *bypass* coronario en pacientes que desarrollaron injuria renal aguda, y esta se elevó incluso 2 horas luego del término de la cirugía precediendo por más de 24 horas la elevación de los niveles plasmáticos de creatinina¹⁸.

Un estudio de Reeves et al. en el que se compararon los niveles urinarios de netrina 1 en 13 individuos con injuria renal aguda *versus* 6 controles sanos se evidenció que netrina 1 no se encontraba presente en las muestras de individuos sanos y que en el contexto de injuria renal aguda presentaba valores muy elevados en orina¹⁸⁻¹⁹.

El estudio de Ramesh et al. evaluó los niveles de netrina 1 en 10 controles sanos, 22 recipientes de injerto renal, 11 pacientes con injuria renal aguda por isquemia, 13 pacientes con IRA por sepsis, 9 con nefropatía contraste y 9 con nefropatía inducida por medicamentos, y encontró que netrina 1 nunca se elevó en individuos sanos o con injerto funcionante y sí en los demás de manera significativamente alta²⁰.

OTROS BIOMARCADORES

Existen en la actualidad estudios en diferentes fases de evaluación con nuevos biomarcadores séricos y urinarios para el diagnóstico temprano y diferencial de injuria renal aguda tales como el Péptido quimiotáctico de los monocitos tipo

1, N-acetil beta-d glucosaminidasa, fragmentos de la bomba intercambiadora NHC3, gama-glutatión S transferasa entre otros, los cuales prometen ser unas nuevas herramientas de diagnóstico en pacientes tanto críticamente enfermos como hospitalizados y atendidos en el servicio de emergencia con alteración temprana de la función renal, lo que permitirá una vez estandarizados tener una aproximación inicial mas acertada en pacientes con injuria renal aguda de diferentes etiologías, y que permitirán a su vez ubicar el sitio exacto de la lesión y permitirá acciones dirigidas desde el manejo inicial²¹.

CONCLUSIÓN

La injuria renal aguda es una de las patologías con mayor prevalencia tanto en pacientes internados en la UCI, el departamento de emergencia y en el paciente hospitalizado por diferentes condiciones, y es una condición asociada a la morbilidad de este grupo de pacientes.

Uno de los mayores retos es el diagnóstico temprano de esta entidad con miras a lograr intervenciones más oportunas y que permitan detener la progresión de la agresión renal; los marcadores convencionales como la creatinina, el nitrógeno ureico, la fracción excretada de sodio y urea, si bien son útiles en el diagnóstico, no tienen la capacidad de detección temprana en la agresión inicial y no muestran el sitio de la lesión renal (glomérulos, intersticio o ambos).

Por lo anterior, los nuevos biomarcadores emergentes tanto en plasma como en orina se posicionan como una herramienta útil en el diagnóstico temprano y diferencial de pacientes que inician la agresión del parénquima renal hasta 2 horas luego del insulto inicial y esto puede contribuir al manejo dirigido y a la disminución de la progresión del daño nefronal detectado por pruebas convencionales cuando el mismo es mayor al 50%.

Ya hoy en día se cuenta con la posibilidad de medición de algunos de estos biomarcadores, y de los cuales principalmente NGAL, cistatina-C e IL-18 cuentan con estudios que respaldan su medición para identificar lesiones tempranas del parénquima renal como método de detección en la injuria inicial y más que tener en cuenta un solo marcador es la medición de varios de ellos lo que nos va a permitir un diagnóstico más exacto y temprano.

Faltan más estudios para estos nuevos biomarcadores emergentes, y ya están en desarrollo muchos de ellos con miras a validar e identificar su mayor potencial diagnóstico en pacientes con injuria renal aguda de cualquier etiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, et al: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-430
2. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N, et al: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-514.
3. Slocum J, Heung M, Pennathur S, et al: Marking renal injury: Can we move beyond Serum creatinine? *Translational Research* 2012; 1-13.
4. Whon K, Bonventre J, et al: Biologic Markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10:476-482
5. Sachin S, Ronco C, Katz N, et al: Early Diagnosis of Acute Kidney Injury: The Promise of Novel Biomarkers. *Blood Purif* 2009;28:165-174
6. Flower DR, North AC, Sansom C, et al: The lipocalin protein family: structural and; sequence overview. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1482:9-24.
7. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al: Identification of neutrophil gelatinase associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2534-2543.
8. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al: Urinary biomarker clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2154-65.
9. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, et al: Improved performance of urinary Biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011; 79:1119 -30.
10. Marttenson J, Bell M, Oldner A, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* (2010) 36:1333-1340.
11. Urbschat A, Obermuller N, Haferkamp A, et al: Biomarkers of Kidney Injury. *Biomarkers*, 2011; 16(S1): S22-S30.
12. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al: NGAL Meta-analysis Investigator Group Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54:1012-1024.
13. Han Won K, Bailly V, Abichandani R et al: Kidney Injury Molecule-1(KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International*, Vol. 62 (2002), pp. 237-244.
14. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya V, et al: Urinary N-acetyl-beta-(d)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with Adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 18:904-912.
15. Brian R Lane: Molecular Markers of kidney injury. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Article in Press 2011.
16. Gauer S, Sichler O, Obermüller N, Holzmann et al. IL-18 is expressed in the Intercalated cell of human kidney. *Kidney Int* 72:1081-1087.
17. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. (2004). Urinary Interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 43:405-414
18. Ramesh G, Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Devarajan P. (2010a). Urinary Netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:395-401.
19. Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. (2008). Netrin-1 and kidney injury. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F731-F738.
20. Ramesh G, Kwon O, Ahn K. Netrin-1: A Novel Universal Biomarker of Human Kidney Injury. *Transplantation Proceedings*, 42, 1519-1522 (2010).
21. Jay L. Koyner, Vishal S. Vaidya, Michael R. et al. Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2154-2165, 2010.
22. KDIGO clinical practice guideline for Acute Kidney Injury; *Journal of International Society of Nephrology*: Volume 2, Issue 1 March 2012.