

## Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave

Azucena Espinosa-Sevilla,<sup>1</sup> Alejandra Isaura Amezcua-Macías,<sup>1</sup> Patricia Coral Ruiz-Palacios,<sup>2</sup> Federico Rodríguez-Weber,<sup>3</sup> Enrique Díaz-Greene<sup>4</sup>

### RESUMEN

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en enfermos graves y un factor de riesgo mayor de complicaciones no renales. Además, contribuye de manera independiente a la mortalidad; por tanto, su profilaxis y determinación oportuna, e intervención temprana, repercuten positivamente en su evolución. En la actualidad existen nuevos y prometedores biomarcadores para facilitar la detección temprana de lesión renal aguda y que han contribuido a guiar el tratamiento temprano y de esta manera mejorar el pronóstico de lesión renal aguda en el enfermo grave: cistatina C, creatinina, interleucina-18 (IL-18), molécula-1 de lesión renal (*kidney injury molecule-1*: KIM-1), N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG), isoforma-3 del intercambiador de sodio-hidrógeno (*sodium-hydrogen exchanger isoform-3*: NHE-3), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (*neutrophil gelatinase associated lipocalin*: NGAL).

**Palabras clave:** daño renal agudo, biomarcadores.

### ABSTRACT

The acute kidney injury (AKI) is a frequent complication in critically ill patients as well as a major risk factor for the development of renal complications, independently contributes to patient mortality, therefore, their prophylaxis, so timely determination as early intervention positively impact their evolution. There are promising new biomarkers to achieve early detection of AKI: Cystatin C, interleukin-18 (IL-18), injury molecule-1 in renal (KIM-1), N-acetyl-bD-glucosaminidase (NAG) sodium-hydrogen exchanger isoform-3 (NHE-3), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL).

**Key words:** acute kidney injury, biomarkers.

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en los pacientes ambulatorios y hospitalizados, y su incidencia ha aumentado en los últimos años, como una enfermedad primaria o como diagnóstico

secundario.<sup>1</sup> Recientes estudios epidemiológicos han demostrado una amplia variedad de factores de riesgo y aumento en la mortalidad a consecuencia de la enfermedad, sobre todo cuando se requiere tratamiento renal sustitutivo, además de una relación estrecha con la subsecuente enfermedad renal crónica.<sup>2</sup>

El riñón tiene una capacidad resaltable de resistir lesiones durante un periodo considerable. La adaptabilidad de las células renales al daño depende de su tipo, localización en la nefrona, vascularidad y la naturaleza del daño. El resultado de la lesión renal varía desde disfunción celular, proliferación, recuperación hasta muerte celular; lo que determina ese desenlace es el tiempo al diagnóstico y el tratamiento oportuno de la causa desencadenante.<sup>3</sup>

La lesión renal aguda es una caída súbita de la función renal (en las primeras 48 horas) con incremento súbito de la creatinina sérica mayor o igual de 0.3 mg/dL (mayor o igual a 26.4 µmol/L), incremento en la creatinina sérica mayor o igual a 50% (1.5 veces a partir de la creatinina

<sup>1</sup> Residente del segundo año de Medicina Interna.  
<sup>2</sup> Nefróloga, Hospital Ángeles del Pedregal, México DF.  
<sup>3</sup> Jefe de Enseñanza y profesor adjunto de Medicina Interna.  
<sup>4</sup> Profesor titular de Medicina Interna  
 Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle, México, DF.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber  
 fweber@saludangeles.com

Recibido: 21 de febrero 2013  
 Aceptado: mayo 2013

Este artículo debe citarse como: Espinosa-Sevilla A, Amezcua-Macías AI, Ruiz-Palacios PC, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave. Med Int Mex 2013;29:513-517.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

basal) o reducción en el gasto urinario, documentado por oliguria o uresis menor a 0.5 mL/kg/h durante más de seis horas.<sup>2</sup> Otro sistema de clasificación es RIFLE (riesgo, daño, insuficiencia, pérdida y enfermedad renal crónica terminal), que describe tres estados de gravedad de la lesión renal y dos resultados posibles. La clasificación RIFLE se sustenta en las concentraciones de creatinina sérica, cambios en la tasa de filtración glomerular y la gravedad de la disminución de volúmenes urinarios. (Cuadro 1)

La lesión renal aguda afecta de 1 a 25% de los pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos con mortalidad que varía de 15 a 60%.<sup>4</sup>

Para valorar la lesión renal aguda se utilizan diversos biomarcadores encontrados en el suero y la orina. El término biomarcador fue utilizado por primera vez en 1989 y hace referencia a un indicador medible de una condición biológica y un proceso de enfermedad específico.<sup>3</sup> En el año 2001 se estandarizó la definición de biomarcador, para convertirse en una característica medible que evalúa un proceso biológico normal y uno patológico y la respuesta farmacológica de una intervención terapéutica. La FDA utiliza el término biomarcador para describir un indicador diagnóstico que se puede medir y se utiliza para evaluar cualquier riesgo de enfermedad.<sup>5</sup>

Quizá un biomarcador renal ideal no exista; sin embargo, éste debería cumplir ciertas características: barato, preciso, accesible, lo suficientemente sensible para

detectar lesiones subclínicas de manera temprana, cuyo resultado correlacione con el pronóstico y la gravedad de la lesión inicial, y ser sensible a la recuperación y respuesta al tratamiento.

En numerosos estudios para la evaluación de la función renal se han publicado diversos biomarcadores, aquí se incluyen los más frecuentes: creatinina, cistatina C, interleucina-18 (IL-18), molécula-1 de lesión renal (*kidney injury molecule-1*: KIM-1), N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG), isoforma-3 del intercambiador de sodio-hidrógeno (*sodium-hydrogen exchanger isoform-3*: NHE-3) y lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (*neutrophil gelatinase associated lipocalin*: NGAL).

En este artículo se revisa la bibliografía reciente que reúne aspectos relacionados con esos marcadores que ayudan a valorar la insuficiencia renal.

### Valoración de la función renal

La estimación de la filtración glomerular se refiere al aclaramiento plasmático de una sustancia durante su paso por los riñones. Así, el aclaramiento se define como el volumen plasmático libre de esa sustancia durante su eliminación renal, por unidad de tiempo (mL/min). Por ello, idealmente, para una valoración confiable de la filtración glomerular se requiere una sustancia que no tenga eliminación extrarrenal y no se reabsorba ni excrete en los túbulos renales.<sup>3</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación de lesión renal aguda AKI + RIFLE

|                                                                                   | Estadio | Categoría                         | Creatinina sérica                                                    | Volúmenes urinarios (mL/kg/h)                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| G<br>R<br>A<br>V<br>E<br>D<br>A<br>D<br>R<br>E<br>S<br>U<br>L<br>T<br>A<br>D<br>O | 1       | Riesgo                            | Incremento >0.3 mg/dL o aumento de 150-200 de creatinina basal.      | Producción de orina <0.5 mL/kg/h durante más de 6 h                 |
|                                                                                   | 2       | Lesión                            | Incremento de la creatinina sérica > 200-300%.                       | Producción de orina <0.5 mL/kg/h durante más de 12 h                |
|                                                                                   | 3       | Insuficiencia                     | Incremento de la creatinina > 4 mg/dL o incremento agudo >0.5 mg/dL. | Producción de orina <0.3 mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h |
|                                                                                   |         | Pérdida                           | Lesión renal persistente >4 semanas con pérdida de la función.       |                                                                     |
|                                                                                   |         | Enfermedad renal crónica terminal | Enfermedad renal crónica terminal >3 meses.                          |                                                                     |

### **Creatinina sérica**

La creatinina sérica se deriva del metabolismo del tejido muscular (creatina y fosfocreatina), por tanto, es proporcional a la masa muscular, con diaria conversión de tejido muscular a creatinina. Por su universalidad y bajo costo es el parámetro utilizado para el diagnóstico de la insuficiencia renal aguda.<sup>6</sup> Sin embargo, tiene varios inconvenientes. La relación entre creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular no es lineal: se necesita, al menos, un descenso de 50% de la tasa de filtración glomerular para superar el rango de referencia. La concentración de creatinina se ve influida por la masa muscular y sus cambios, y requiere un daño tisular renal avanzado para manifestarse; ese aumento sobreviene después de 48 horas de la lesión, aumenta su secreción tubular en deterioro funcional, y es influida por factores extrarrenales, como: peso, raza, edad, sexo, entre otros.<sup>6,7</sup>

### **Cistatina C**

Es una proteína de bajo peso molecular, inhibidora de protein-cinasas,<sup>3</sup> producida por todas las células nucleadas del cuerpo y secretada por el túbulo renal proximal, que debido a su mecanismo de transporte, relacionado con la tasa de filtración, disminuye directamente con el decremento de la misma.

La concentración sérica de cistatina se correlaciona con el aclaramiento de creatinina, método sujeto a las imprecisiones de la recolección de orina de 24 horas e interferencias analíticas, por lo que en los últimos años se ha valorado este nuevo marcador renal.<sup>4</sup>

La medición urinaria de cistatina C ha demostrado predecir la necesidad de terapia renal sustitutiva en pacientes con insuficiencia renal aguda establecida 24 horas previas; en comparación con la creatinina sérica, en unidades de cuidados intensivos, un incremento de 50% de la cistatina sérica predice insuficiencia renal aguda 1 a 2 días antes de lo que lo haría la creatinina sérica. En casos de insuficiencia renal aguda postquirúrgica, la proteína ligada a la gelatinas de neutrófilos NGAL sérico se eleva a las dos horas después de la cirugía, mientras que la cistatina C se eleva pasadas 12 horas.<sup>8</sup>

### **Interleucina-18 (IL-18)**

Es una citocina proinflamatoria, de la superfamilia de las IL-1; se encuentra en monocitos, fibroblastos y células tubulares renales proximales epiteliales. La capacidad de

la IL-18 en orina para mediar lesión isquémica proximal tubular proinflamatoria en ratones y las respuestas a través de sus acciones sobre el receptor de tipo Toll 4 ha proporcionado un argumento suficientemente válido para su uso como un biomarcador humano en casos de lesión renal aguda.<sup>9</sup>

Al inicio, la necesidad de examinar el papel que desempeña la IL-18 en AKI surgió al observar que las caspasas juegan un papel decisivo en la mediación de daño renal. La caspasa-1, antes conocida como enzima convertidora IL-1b, precursora de la forma inactiva de IL-18, su forma madura activa con alta especificidad. Los primeros estudios en deficiencia de caspasa-1 demostraron que la producción de IL-18 era defectuosa en presencia de lipopolisacáridos y que los ratones eran resistentes a los efectos de la endotoxemia.<sup>10</sup> Un estudio de seguimiento encontró que estos ratones también experimentaron menos lesión renal grave, definida por aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina (Cr). La administración de antiseros de conejo neutralizante de IL-18 en ratones fue protectora de isquemia. Estos estudios han establecido que la IL-18 no sólo es un marcador de lesión renal aguda sino que también desempeña un papel patogénico en la lesión renal aguda.

La IL-18 se encontró significativamente elevada en los animales expuestos a lesión renal aguda isquémica, en comparación con concentraciones casi indetectables en los controles,<sup>10</sup> por lo que se sugirió a la IL-18 como un potencial biomarcador de lesión renal aguda.

Aunque estos datos clínicos iniciales son compatibles con IL-18 como un biomarcador útil en humanos aún persisten varias limitaciones. En contraste con las primeras pruebas en modelos animales, la medición de IL-18 en seres humanos se realiza mediante ELISA. Aunque los equipos de ensayo se encuentran en el comercio, son de trabajo intensivo y su respuesta es tardada; por tanto, son útiles sólo para fines de investigación. Diversos estudios han explorado a la IL-18 en orina como predictora de lesión renal aguda en niños sometidos a cirugía cardíaca<sup>11</sup> y adultos postrasplantados de riñón,<sup>10</sup> sin embargo, estudios más recientes han demostrado de igual forma que las concentraciones de IL-18 en orina pueden proporcionar información importante y pronóstica para los pacientes con lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca. Además, aunque los estudios de poblaciones de pacientes no graves han sugerido valores incluso de 0.90 para el

diagnóstico de lesión renal aguda, los estudios más recientes sugieren que las características de diagnóstico con IL-18 pueden ser menores en poblaciones heterogéneas. Es indudable que hacen falta más estudios que realmente demuestren la repercusión potencial de confusión de la inflamación generalizada en UIL-18 niveles. Además, como no existen umbrales de consenso, para la estratificación del riesgo se han definido con puntos de corte que van de 100 a 500 pg/mg.<sup>12</sup>

### **Molécula-1 de lesión renal (KIM-1)**

Es una proteína transmembrana que se expresa altamente en las células del túbulo proximal, sólo después de someter al riñón a isquemia o daño por nefrotoxicidad (modelos animales).<sup>6</sup>

KIM-1 representa un biomarcador prometedor para el diagnóstico temprano de lesión renal aguda. En un pequeño estudio aleatorizado, realizado en humanos, KIM-1 se encontró marcadamente expresado en los túbulos proximales de riñones con insuficiencia renal aguda establecida (isquemia) y el KIM-1 urinario permitió distinguir la insuficiencia renal aguda por isquemia, de azoemia prerrenal y enfermedad clínica. No se eleva en la insuficiencia renal aguda inducida por contraste. En otro estudio las concentraciones urinarias de KIM-1 predijeron resultados clínicos adversos, como la necesidad de diálisis y mortalidad en sujetos a quienes se aplicó un *bypass* cardiopulmonar que resultaron con insuficiencia renal aguda 259 días después de la cirugía (las concentraciones de KIM-1 aumentaron significativamente en un lapso de 12 horas posteriores a la cirugía).<sup>13</sup>

Una ventaja de KIM-1 sobre NGAL es que tiene mayor especificidad para daño renal nefrotóxico o isquémico y no se afecta significativamente por enfermedad renal crónica o infección de vías urinarias, y su reciente disponibilidad de una prueba de orina con tira reactiva rápida para KIM-1 facilitará su evaluación, pero los datos publicados en humanos son escasos hasta la fecha.<sup>14</sup>

### **N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG)**

Es una enzima lisosomal que se localiza en los túbulos renales; debido a su alto peso molecular no se excreta de manera regular, por eso las altas concentraciones urinarias tienen un origen tubular que sugiere daño celular o mayor actividad lisosomal.<sup>15</sup>

Se ha encontrado que aumenta posterior a la exposición a varias sustancias tóxicas, como plomo y cadmio, disol-

ventes, medios de contraste, antibióticos aminoglucósidos y fármacos nefrotóxicos<sup>16</sup> indicados para tratar el cáncer y varias enfermedades glomerulares en humanos, incluida la nefropatía diabética.<sup>17</sup>

En las enfermedades glomerulares, el análisis de isoenzimas de NAG ha demostrado que la excreción urinaria aumentada de esta enzima se debe al incremento de la liberación por las células tubulares renales y no a la filtración aumentada a través de la pared capilar glomerular dañada.<sup>17</sup>

### **NGAL**

Es una proteína de la familia de las lipocaínas ligada a la gelatinasa de neutrófilos, en específico de los granulocitos. La liberan, principalmente, los neutrófilos activados en el sitio de infección, y también tiene funciones como marcador de inflamación aguda.<sup>18</sup> Se expresa en epitelios donde se asocia con una barrera inmunitaria, como: riñón, pulmón, estómago y colon.<sup>19</sup> En el riñón, el ARN mensajero de NGAL se libera con pocas horas de isquemia o daño tubular tóxico, por tanto, la medición en orina de NGAL puede servir como marcador de lesión renal aguda.<sup>18</sup>

Las concentraciones de NGAL parecen ser más sensibles y específicas en la predicción de lesión renal aguda en estudios de pacientes homogéneos con una lesión única, aguda y de fácil detección, como el *bypass* cardiopulmonar o contraste intravenoso (que es de donde se originaron los primeros estudios); sin embargo, no es igual de sensible en cohortes con causas multifactoriales. Tampoco está claro si las concentraciones de NGAL pueden diferenciar las causas potencialmente reversibles de lesión renal aguda, como azoemia prerrenal de las que cursan con daño renal grave. Además, las concentraciones de NGAL parecen predecir con mejor precisión la lesión renal aguda en los niños que en los adultos, que constituyen la gran mayoría de los pacientes. Otra limitación es que en la mayor parte de los estudios clínicos de NGAL se excluyó a pacientes con enfermedad renal crónica, que es un factor de riesgo importante de lesión renal aguda.<sup>20</sup>

Las concentraciones plasmáticas de NGAL suelen ser más elevadas en pacientes con antecedentes de neoplasias e infecciones bacterianas, mientras que las concentraciones urinarias se incrementan en infecciones de las vías urinarias.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

Existen nuevos y diferentes marcadores de lesión renal aguda, cada uno es de utilidad según el contexto clínico en el que se encuentre el paciente. Todos han demostrado gran beneficio en el pronóstico y desenlace clínico, pues ponen tempranamente de manifiesto datos de insuficiencia renal, con la consiguiente ventaja que esto implica para el tratamiento; no obstante, aunque son herramientas poderosas, están limitadas por el alto costo, necesidad de equipo especializado y experiencia, y otras dificultades técnicas que restringen su aplicación a gran escala.

Antes de basar una decisión terapéutica en los resultados de algún estudio diagnóstico con los nuevos marcadores, es pertinente esperar a tener mayor evidencia bibliográfica de sus ventajas, sin olvidar que los resultados deben interpretarse a partir del cuadro clínico del paciente y de la experiencia del médico.

## REFERENCIAS

1. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1135-42.
2. Ravindra, L Metha, Kellum JA, Sudhir VS, et al. Acute Kidney Injury Network report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11:1-8.
3. Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) Biomarker. *The Indonesian Journal of Internal Medicine* 2012;44:246-255.
4. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk, stratification and outcomes. *Kidney International* 2011; 81:818-825.
5. Belcher JM, Edelstein ChL, Parikh ChR. Clinical Applications of biomarkers for Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Disease* 2011;57:930-940.
6. Castaño Bilbao I, Slon Roblero MF, García Fernández N. Estudios de la función renal: función glomerular y tubular. Análisis de orina. *NefroPlus* 2009;2:17-30.
7. Tenorio MT, Galeno C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010;3:16-32.
8. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multi-center, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811-8.
9. Gracie JA. Interleukin-18 as a potential target in inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004;136:402-404.
10. Li P, Allen H, Banerjee S, et al. Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. *Cell* 1995;80:401-11.
11. Elevated Urinary IL-18 Levels at the Time of ICU Admission Predict Adverse Clinical Outcomes.
12. 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;16:3046-52.
13. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al., 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;16:3046-52.
14. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:108-114.
15. Hilde RH, de Geus, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clean kidney J* 2012;5:102-108.
16. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38 [Suppl]:14.
17. Rustom R, Castigan M, Shenkin A, et al. Proteinuria and renal tubular damage: urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase and isoenzymes in dissimilar renal disease. *Am J Nephrol* 1998; 18:179.
18. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115:610-621.
19. Castaño Bilbao I, Slon Roblero MF, García Fernández N. Estudios de la función renal: función glomerular y tubular. Análisis de orina. *NefroPlus* 2009;2:17-30.
20. Shemin D, Dworkin LD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Early Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2011;27:379-389.