



## **NUEVOS BIOMARCADORES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.**

*M<sup>a</sup> Monsalud Arrebola.*

*M<sup>a</sup> José Díez de los Ríos Carrasco.*

*UGD Laboratorio. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*

### **Nuevas definiciones y conceptos del Fracaso Renal Agudo**

El Fracaso renal agudo (FRA) se ha definido como un síndrome caracterizado por un rápido deterioro de la función renal, mantenido durante horas o días, con el consiguiente acúmulo de productos nitrogenados y pudiendo acompañarse de oligoanuria y fallo en la regulación del equilibrio hidro-electrolítico y ácido-base.

Múltiples definiciones de FRA se han utilizado en los estudios publicados abarcando un espectro que oscila desde pequeñas elevaciones en la concentración de creatinina (26 - 40  $\mu\text{mol/L}$ ; 0,30 - 0,50 mg/dL) a formas clínicas severas que requieren diálisis. Este amplio espectro de definiciones ha limitado la capacidad para identificar la verdadera incidencia de la enfermedad, conocer su impacto y realizar progresos terapéuticos.

Ante esta disparidad de criterios, surgió la necesidad de consensuar una definición universal. Grupos de expertos del Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) propusieron en el año 2002, el término AKI (Acute Kidney Injury) para representar el espectro completo del ARF (Acute Renal Failure) prefiriendo el término "injury" a "failure" (lesión a fallo). Autores españoles han sugerido que el término AKI se traduzca como ARA (Alteración Renal Aguda). Con el término AKI se incorpora el espectro completo del síndrome, abarcando desde cambios mínimos en la función renal manifestados por pequeñas elevaciones de la creatinina sérica al fallo renal oligúrico que requiere tratamiento sustitutivo (Figura 1). Asimismo consensúan un sistema de clasificación funcional (RIFLE) que permite un estadiaje estandarizado de los pacientes facilitando la descripción y comparación de resultados de los diferentes estudios clínicos y epidemiológicos y el diseño de estudios multicéntricos

### **Clasificación funcional de la Insuficiencia Renal Aguda**

#### **Sistema RIFLE**

Se desarrolló durante la Segunda Conferencia de Consenso del ADQI en el año 2002. RIFLE es el acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a riesgo (*risk*), daño (*injury*), fallo (*failu-*

re), pérdida prolongada de función renal (*loss*) y fallo final e irreversible de ésta (*end*). Por tanto, incluye tres etapas de disfunción renal progresiva y gravedad creciente (*risk-injury-failure*) y dos de resultados (*loss-end*). Los parámetros que utiliza para estratificar la disfunción renal aguda son descensos porcentuales del filtrado glomerular, elevaciones relativas de la creatinina sérica con respecto a un valor basal y el descenso en valor absoluto de la diuresis (Tabla 1). Para diagnosticar y clasificar a un paciente se utiliza el criterio que le sitúe en el estadio de mayor gravedad. El periodo de tiempo considerado para evaluar los cambios es de 7 días. Los dos criterios de resultados (*loss*, *end*) son definidos en función de la duración de la pérdida de la función renal.

Esta clasificación ha demostrado su utilidad para diagnosticar la disfunción renal aguda, clasificar a los pacientes según su gravedad funcional, y como marcador pronóstico.

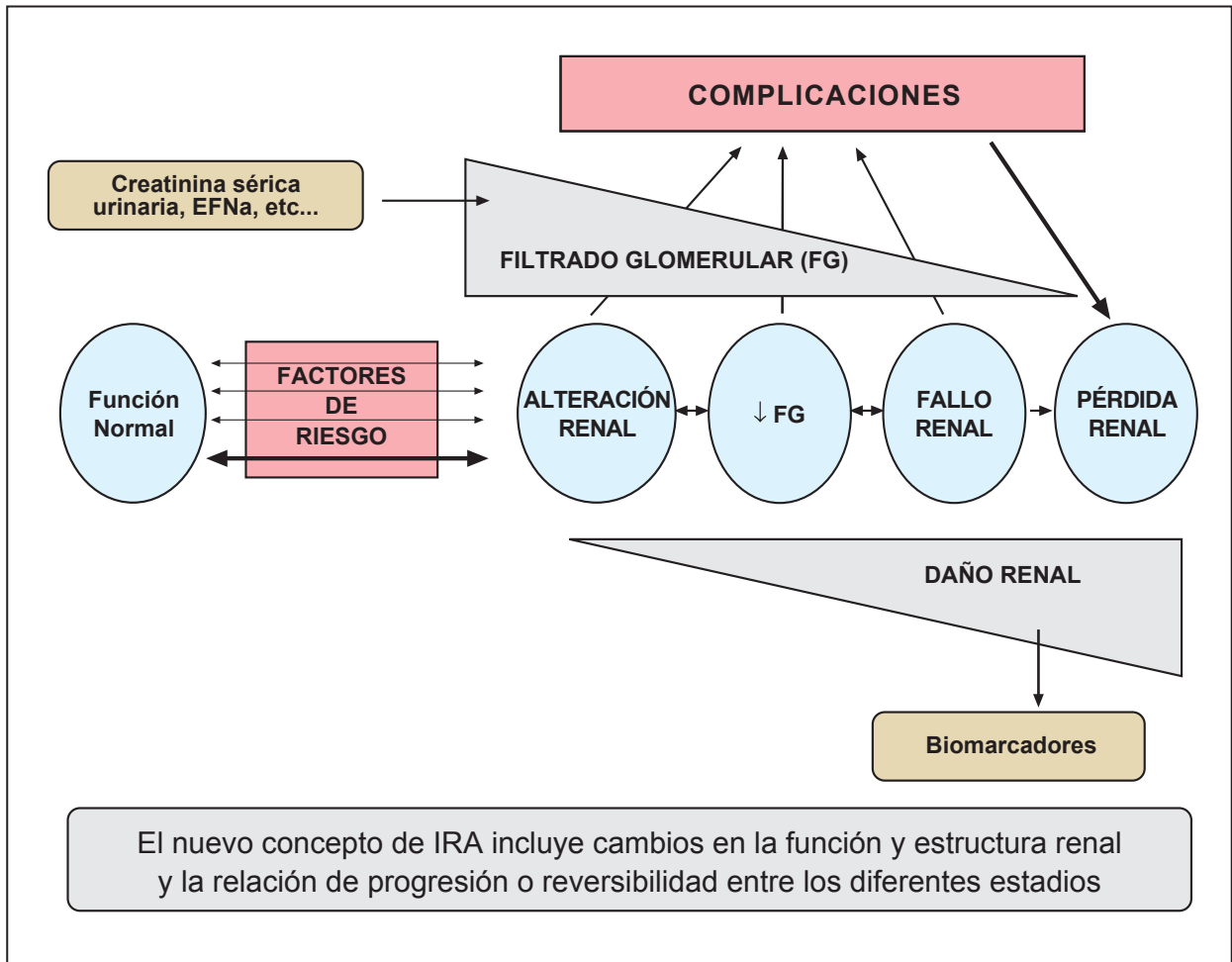
### **Clasificación de la Acute Kidney Injury Network (AKIN)**

Ésta es una modificación del sistema RIFLE, propuesta en el año 2005 por un grupo internacional multidisciplinar, la AKIN, a raíz de la evidencia emergente de que pequeñas elevaciones en la concentración de creatinina sérica (26  $\mu\text{mol/L}$ ; 0,29 mg/dL) son frecuentes y se asocian con un incremento de hasta el 80 % en el riesgo de mortalidad de estos pacientes. Las modificaciones consisten en la ampliación de la categoría Riesgo de RIFLE contemplando un incremento absoluto en la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL en un periodo de 48 h aún cuando éste no represente un aumento del 50 % sobre su valor basal en un intervalo de 7 días. Incluye otra modificación en la categoría Fallo en la que se clasificaran todos los pacientes que estén recibiendo tratamiento renal sustitutivo independientemente del punto de partida de la concentración de creatinina o de la diuresis. Además, en lugar de utilizar las letras de un acrónimo emplean un sistema de estadios funcionales identificados por números que se corresponden con los tres primeros estadios del RIFLE (Tabla 1)

### **AKI: Guía de Práctica Clínica:**

Recientemente se ha publicado la primera guía de práctica clínica para la IRA que mantiene la definición y clasificación de riesgo RIFLE y AKIN junto con recomendaciones para el cuidado, evaluación, prevención y tratamiento de los pacientes (niños y adultos) en riesgo o con IRA ya establecida.

Junto a este proceso evolutivo en la definición y clasificación se ha establecido un nuevo modelo conceptual para la IRA (AKI), que guarda semejanzas con el existente para la Enfermedad Renal Crónica, y que refleja la importancia de pensar en este cuadro como un espectro continuo en el que partiendo desde un estado basal o de riesgo puede progresar a cambios en la función renal seguidos o no de cambios estructurales que pueden acabar en el fallo renal o por el contrario evolucionar en el sentido inverso hacia la recuperación funcional (Figura 1).



Adaptado de Murugan R and Kellum JA. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 209-217

**Figura 1.** Modelo Conceptual de la Alteración Renal Aguda.

| Estadíos RIFLE/AKIN             | Creatinina sérica (Cr <sub>s</sub> )  | Excreción de orina                        | Descenso TFG (sólo en RIFLE) |
|---------------------------------|---|---|------------------------------|
| <i>RISK</i> /<br>Estadío I      | ↑ Cr <sub>s</sub> ≥ 26.4 μmol/L (0,3 mg/dL)/ 48 h<br>ó<br>↑ Cr <sub>s</sub> ≥ 1.5 X basal/7días   | < 0.5 mL/Kg/h durante > 6 h               | > 50 %                       |
| <i>INJURY</i> /<br>Estadío II   | ↑ Cr <sub>s</sub> ≥ 2 X basal   | < 0.5 mL/Kg/h durante >12 h               | > 50 %                       |
| <i>FAILURE</i> /<br>Estadío III | ↑ Cr <sub>s</sub> ≥ 3 X basal<br>ó<br>Cr <sub>s</sub> ≥ 354 μmol/L (4 mg/dL) con aumento agudo ≥ 44 μmol/L (0,5 mg/dL),<br>ó<br>inicio de tratamiento renal sustitutivo | < 0,3 mL/kg/h durante 24h o anuria en 12h | > 75 %                       |
| <i>LOSS</i>                     | Fallo renal persistente >4 semanas  |   |                              |
| <i>END STAGE</i>                | Fallo renal persistente >3 meses  |   |                              |

**Tabla 1.** Clasificación Funcional de la Insuficiencia Renal Aguda.

## **Limitaciones de los biomarcadores diagnósticos convencionales**

Con los sistemas de clasificación funcional se puede detectar la alteración renal aguda con alta sensibilidad y especificidad, y establecer distintos niveles de gravedad con el objetivo de predecir el pronóstico de los pacientes afectados. Son fáciles de usar en una variedad de entornos clínicos y de investigación pero no están exentos de limitaciones ya que utilizan el nivel de creatinina sérica basal (hipotética en muchos casos) o la diuresis, ambos marcadores indirectos de la alteración renal, de aparición tardía y no relacionados con el tipo (isquémico, nefrotóxico) ni el origen de la lesión (glomerular, tubular). La creatinina no es un buen marcador para la disfunción renal inicial por varias razones: primero, en situaciones agudas no reflejará una marcada reducción del filtrado glomerular hasta que no transcurra el tiempo suficiente para que se produzca su acumulación; segundo, hay una serie de condiciones renales agudas o crónicas en las que la creatinina sérica no se eleva debido al concepto de reserva renal (se estima que más del 50 % de la función ha de perderse para que se produzca una elevación de creatinina); tercero, la elevación de la creatinina sérica es un indicador tardío de la reducción del filtrado glomerular, resultado a su vez de importantes cambios estructurales que se producen en el riñón en los primeros estadios de la IRA (AKI); cuarto, hay múltiples factores extrarrenales que condicionan la concentración sérica de creatinina (sexo, edad, raza, fármacos, ingesta de proteínas, masa muscular, estado de hidratación, secreción tubular) y limitan la utilidad de los valores de referencia; quinto, en la IRA (AKI) la creatinina refleja escasamente la función renal ya que los pacientes no se encuentran en un estado basal; sexto, una vez que se inicia la terapia renal sustitutiva la utilidad de la creatinina como marcador evolutivo de la disfunción disminuye. En cuanto a la disminución de la excreción de orina, su medida exacta queda limitada a pacientes con sonda vesical, se modifica por el uso de diuréticos, y son menos los estudios que documentan su utilidad.

Otros biomarcadores convencionales como la proteinuria, los cilindros celulares (indicadores tardíos de lesión tubular), y la excreción fraccionada de sodio (utilizado para diferenciar las formas de IRA prerrenales de las renales) han mostrado falta de sensibilidad y especificidad para el reconocimiento precoz de la IRA (AKI).

De aquí la necesidad y el enorme interés que despierta la posibilidad de utilizar otros biomarcadores con capacidad para realizar una detección precoz, un diagnóstico diferencial, la valoración pronóstica, de respuesta al tratamiento y recuperación funcional.

### **Biomarcadores de Alteración Renal Aguda:**

La aplicación de la genómica y la proteómica en modelos humanos y animales de IRA (AKI) ha puesto de manifiesto que en la respuesta inicial a la agresión o daño renal, las células tubulares liberan una serie de proteínas y enzimas que preceden al síndrome clínico y podrían ser validados como biomarcadores de estas etapas precoces de la lesión renal (Figura 2). La búsqueda de estos nuevos biomarcadores ha sido considerada un área de investigación prioritaria por diferentes sociedades científicas y sistemas de salud, lo que ha generado una intensa actividad

en la comunidad científica. De hecho si realizamos una búsqueda en PubMed con las palabras claves “biological marker urine” y “kidney injury acute” aparecen 181 artículos en estos 2 últimos años.

Este interés radica en parte en la elevada incidencia de la IRA (AKI) en los pacientes hospitalizados, estimada en el 5 – 7 %, con una elevada morbilidad y mortalidad asociada. En las unidades de cuidados intensivos esta incidencia es mucho más elevada, alrededor del 25 % con tasas de mortalidad entre el 50 y el 80 %. Además no hay que olvidar una amplia variedad de situaciones clínicas en las que los pacientes (hospitalizados ó ambulatorios) son sometidos a situaciones de riesgo siendo muy importante una actuación protectora, de vigilancia, como es el caso de la administración de fármacos nefrotóxicos en niños, en ancianos, en pacientes oncológicos, trasplantados, en la exposición a contrastes iodados, en la cirugía extracorpórea, en la evaluación de donantes renales potenciales, por citar algunos ejemplos.

Diferentes autores plantean la necesidad de identificar un biomarcador tipo “troponina” que refleje la agresión o daño celular más que la disminución funcional del órgano y además que sea fácilmente medible, que no se afecte por otras variables biológicas, que sea útil tanto para la detección temprana como para la estratificación del riesgo.

|                      | Detección Precoz   |  | Diagnóstico Diferencial (AKI)            |  | Pronóstico   |  |
|----------------------|--|--|--|--|--|--|
| Marcadores Actuales  | <u>Funcional</u><br>FG, Creat.                                   | <u>Estructural</u><br>Biopsia  | <u>Funcional</u><br>EFNa                 | <u>Estructural</u><br>Biopsia<br>Sedimento   | <u>Funcional</u><br>AKIN<br>RIFLE                      | <u>Estructural</u><br>Biopsia<br>Sedimento   |
| Nuevos Biomarcadores | <u>Suero</u><br>Cys-C<br>NGAL<br>Neutrofilo-<br>CD11b<br>Pro-ANP | <u>Orina</u><br>NGAL<br>IL-18<br>KIM-1<br>GST<br>γ-GT<br>π-GST<br>α-GST<br>F. Alc<br>NAG<br>LDH<br>MMP-9 | <u>Suero</u><br>Cys-C<br>NGAL<br>Carb Hb | <u>Orina</u><br>NGAL<br>IL-18<br>KIM-1<br>GST<br>NAG<br>MMP-9<br>α-1-micro-<br>globulina<br>NH-3 | <u>Suero</u><br>Cys-C<br>NGAL<br>IL-6<br>IL-8<br>IL-10 | <u>Orina</u><br>NGAL<br>NAG<br>IL-18<br>KIM-1<br>Cys-C<br>GGT<br>LDH<br>α-1-micro-<br>globulina<br>RBP<br>α-GST<br>β-2-micro-<br>globulina |

**Abreviaturas:** AP, fosfatasa alcalina, Creat, creatinina sérica, EFNa, excreción fraccionada de sodio, FG, filtrado glomerular; GST, glutatin S-transferasa; GT, glutamil-transferasa, IL, interleukina, KIM-1, kidney injury molecule 1; LDH, lactate deshidrogenasa; L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein; MMP-9, matriz de mieloperoxidasa 9, NAG, N-actyl-β-D-glucosaminidase, NGAL, neutrophilgelatinase-associated lipocalin, NHE-3, isoforma 3 de la bomba de intercambio Na/H, Pro-ANP, pro-péptido atrial natriurético, RBP, proteína transportadora de retinol, RIFLE, risk, injury, failure, loss, end-stage disease.

Adaptado de Coca SG and col. *Kidney Int* 2008; 73: 1008-1016

**Figura 1.** Nuevos Biomarcadores con posible utilidad clínica en la evaluación de la disfunción renal aguda.

## Evaluación de nuevos Biomarcadores

Todos los biomarcadores identificados en la IRA cumplen con unos requisitos mínimos: aparecen en estadios precoces de lesión renal aguda, se pueden determinar en fluidos fáciles de obtener (sangre u orina), son capaces de discernir un FRA intrínseco, de un FRA prerrenal o un trastorno crónico.

Sin embargo, los criterios para validar un nuevo biomarcador en cualquier tipo de proceso fisiopatológico incluye su evaluación a lo largo de seis etapas distintas y consecutivas. En este proceso concreto, estas etapas serían las siguientes:

- 1<sup>a</sup> etapa: determinar la validez diagnóstica del biomarcador.
- 2<sup>a</sup> etapa: determinar su valor pronóstico respecto a requerimiento de diálisis, estancia hospitalaria, mortalidad...
- 3<sup>a</sup> etapa: evaluar el valor añadido que pueda aportar junto o frente a otros factores predictores ya conocidos.
- 4<sup>a</sup> etapa: valorar su utilidad clínica para la instauración de medidas terapéuticas.
- 5<sup>a</sup> etapa: valorar si su uso introduce mejoras en los resultados clínicos obtenidos.
- 6<sup>a</sup> etapa: valorar si el marcador es coste-efectivo.

Los estudios publicados con estos biomarcadores presentan una serie de limitaciones. En primer lugar la mayoría sólo llegan hasta la 3<sup>a</sup> etapa por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre su utilidad clínica. Los estudios que evalúan la eficacia diagnóstica (1<sup>a</sup> etapa) son difícilmente comparables al tratarse de diferentes grupos poblacionales en los que puede estar definido, o no, el momento en que se produce el daño renal, se puede desconocer el estado de la función renal antes de que ocurra el daño, la presencia de diferente comorbilidad, la edad del paciente; todas ellas variables influyentes en la definición del grupo a estudiar. Los datos publicados en grupos homogéneos de pacientes son mejores que los que abarcan grupos heterogéneos (pacientes críticos, pacientes sépticos...)

Sí existe mayor consenso del alto valor pronóstico de estos biomarcadores (2<sup>a</sup> etapa) en cuanto a la aparición de efectos adversos, como es la necesidad de diálisis, estancia hospitalaria, mortalidad a corto y largo plazo.

Son muchos los estudios que evalúan el rendimiento de diferentes biomarcadores séricos o urinarios en los diferentes estadios evolutivos de la IRA (Tabla 2). De éstos los más prometedores son dos biomarcadores séricos-urinarios, NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) y Cistatina-C, y dos exclusivamente urinarios, KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) e IL-18 (Interleuquina-18).

| Biomarcador | Tipo Muestra | Lugar de Expresión  | Procesos Clínicos Estudiados Susceptibles de IRA                                    |
|-------------|--------------|---|---|
| NGAL        | Plasma/Orina | T. Proximales > T. Distales, PMN, Cél Epit.                               | By-Pass Cardiopulmonar, UCI, Sepsis, Nefropatía por contraste, trasplante hepático, |
| IL-18       | Orina        | T. Proximales, Fibroblastos, Cél Dendríticas, Intestinal, Corteza Adrenal | By-Pass Cardiopulmonar, UCI, Nefropatía por contraste, Necrosis tubular aguda       |
| KIM-1       | Orina        | Túbulos Proximales  | By-Pass Cardiopulmonar, UCI, Nefropatía por contraste, Necrosis tubular aguda       |
| Cys-C       | Plasma/Orina | Células Nucleadas   | By-Pass Cardiopulmonar, UCI, Nefropatía por contraste, Fiebre Hemorrágica           |

**Tabla 2.** Origen y fluidos biológicos donde se localizan los principales biomarcadores estudiados en distintos procesos clínicos susceptibles de AKI.

## NGAL:

El NGAL es una proteína que se expresa a muy bajas concentraciones en diferentes tejidos incluyendo el riñón (nefrona distal), pulmón y tracto gastrointestinal. El NGAL circulante se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe completamente en el túbulo proximal. El NGAL urinario tiene su origen en la producción local en los túbulos distales y colectores aunque esta excreción se puede ver aumentada con la excreción de albúmina (modelos animales con nefropatía diabética) cuando se excede la capacidad de transporte de los túbulos proximales. En condiciones normales bajos niveles de NGAL se detectan en sangre y en orina. Ante una agresión isquémica o tóxica de las células epiteliales del túbulo renal, se induce de forma precoz precediendo en más de 24 h el incremento de creatinina en suero. Diferentes estudios demuestran su utilidad en varios escenarios clínicos como la cirugía cardíaca, la nefropatía por contraste o el trasplante renal.

Estudios en pacientes sometidos a cirugía con bypass cardio-pulmonar, en niños y adultos, encuentran el NGAL como un marcador precoz de IRA; dicho incremento, en plasma y orina, ocurre a las 2 - 6 h tras la intervención manteniéndose elevado al menos durante 48 h. La concentración alcanzada a las 2 h se correlaciona con los días de estancia hospitalaria y con la severidad del cuadro. En pacientes pediátricos el área bajo la curva (AUC = 0,93) es más alta que en adultos en esta misma situación clínica (AUC= 0,78). Esto se puede atribuir a factores como la coexistencia de trastornos renales previos u otros trastornos crónicos, edad avanzada, tiempos de cirugía más prolongados, etc. Otros estudios encuentran el NGAL como predictor precoz de IRA sólo en pacientes con función renal normal antes del proceso quirúrgico.

Estudios multicéntricos en el trasplante renal encuentran que el NGAL en orina el día de la intervención es factor pronóstico del retraso funcional del órgano trasplantado, entendiéndose este retraso como la necesidad de diálisis a lo largo de la primera semana tras el trasplante.



En el campo de la nefrotoxicidad el NGAL tanto urinario como plasmático predice de forma muy precoz (a las 2 h) la nefropatía por administración de contraste (AUC = 0,91- 0,92) en pacientes pediátricos. En un metanálisis con pacientes adultos y pediátricos la medición de NGAL a las 6 h alcanzó un AUC de 0,894 como factor pronóstico de nefropatía por contraste. El comportamiento es similar tras la administración de cisplatino, o al inicio de los tratamientos con ciclosporina.

En los estudios realizados en UCI, donde el grupo de pacientes es clínicamente más heterogéneo y en muchos de ellos no está controlado el momento en el que ocurre o se inicia el posible daño renal, los resultados sobre su efectividad como marcador diagnóstico son controvertidos, aunque sí se muestra eficaz como marcador predictor de diálisis (AUC = 0,78) y de mortalidad a los 7 días (AUC = 0,71). También se ha visto que sus niveles en suero al iniciar la diálisis, son un factor predictor de mortalidad a los 28 días (AUC = 0,74).

Los estudios en pacientes sépticos ingresados en UCI no arrojan resultados concluyentes sobre su capacidad diagnóstica. Probablemente se deba al propio proceso fisiopatológico de la sepsis en el daño renal, proceso multifactorial en el que intervienen múltiples mediadores inflamatorios y citoquinas que contribuyen al proceso apoptótico tubular.

Las principales limitaciones del NGAL plasmático, derivan de su expresión en múltiples tejidos y en neutrófilos que pueden condicionar falsos positivos en los trastornos renales crónicos, hipertensión, procesos infecciosos e inflamatorios. No obstante el aumento de NGAL plasmático en estas situaciones es mucho menor que el que se encuentra en un FRA intrínseco. El NGAL urinario también puede elevarse en nefropatías autoinmunes, trastornos renales crónicos (con función pronóstica en estas 2 últimas entidades) y en procesos infecciosos urinarios.

### **IL-18:**

La IL-18 es una citoquina proinflamatoria procedente de las células epiteliales tubulares proximales, es un potente mediador inducido en el proceso isquémico renal agudo lo que la convierte en un biomarcador candidato para la detección precoz de la IRA. Su cuantificación en orina no se ve afectada por procesos infecciosos urinarios, trastornos renales crónicos, síndrome nefrótico o azoemia prerrenal, pero al ser una citoquina proinflamatoria con un importante rol en la sepsis y en procesos inflamatorios y autoinmunes, su aplicación se puede ver limitada en estos casos al quedar comprometida su sensibilidad y especificidad. Al igual que ocurre con el NGAL, se ha descrito su eficacia como biomarcador precoz en determinados procesos patológicos. En pacientes pediátricos sometidos a "bypass" cardiopulmonar, los niveles de IL-18 se elevan a las 6 h, alcanzando un pico a las 12 h tras la intervención en paralelo con el NGAL y su elevación persiste después que el NGAL se normalice. También se ha visto su utilidad en las UCI pediátricas como biomarcador precoz de IRA, produciéndose su elevación 48 h antes que el pico de creatinina.

En el trasplante renal, de forma similar al NGAL, es factor pronóstico de la recuperación funcional del órgano trasplantado.



**KIM-1:**

KIM-1 es una glicoproteína transmembrana que se expresa selectivamente ante la agresión isquémica o nefrotóxica, aguda o crónica, de las células tubulares proximales donde facilita la regeneración tubular mediante la eliminación de las células muertas por lo que se podría utilizar para conducir el desarrollo de nuevas dianas de tratamiento. Se cuantifica exclusivamente en orina, donde su concentración está fuertemente relacionada con su expresión tubular.

Tiene valor como factor pronóstico independiente de función renal, y su papel como biomarcador en la monitorización del tratamiento está en estudio. Es un biomarcador considerado prometedor en la detección precoz de daño renal, sin embargo son pocos los estudios que se han llevado a cabo en pacientes. En niños sometidos a bypass cardiopulmonar y que desarrollaron IRA 1 - 3 días tras la cirugía los niveles de KIM-1 estaban ya elevados a las 12 h (AUC = 0,83). En estudios preclínicos se ha mostrado como un excelente marcador de nefrotoxicidad. También se han visto niveles urinarios elevados de KIM-1 en trastornos renales crónicos, restándole especificidad.

**Cistatina-C:**

La Cistatina-C es una proteína de bajo peso molecular que se sintetiza en todas las células nucleadas, se filtra libremente por el glomérulo, se reabsorbe y cataboliza totalmente a nivel del túbulo proximal. Se considera un buen marcador de función renal principalmente por 4 causas: su producción a nivel celular es constante y su concentración plasmática se mantiene estable, no se une a proteínas plasmáticas, se filtra libremente por el glomérulo, y a diferencia de la creatinina su concentración plasmática es independiente de la masa muscular, la dieta y la edad, salvo en pacientes de edad avanzada en los que su concentración es más elevada, como corresponde al descenso de la filtración glomerular que sobreviene con la edad. Otras situaciones que independientemente de la función renal pueden condicionar los resultados obtenidos son el consumo de cigarrillos, la disfunción tiroidea, el tratamiento con corticoides (o inmunosupresores), algunos procesos tumorales e inflamatorios. Numerosos estudios han evaluado la Cistatina-C como marcador diagnóstico de la alteración renal ya establecida demostrando un comportamiento mejorado o similar al de la creatinina. Actualmente se está evaluando en el diagnóstico precoz de la IRA. Los resultados obtenidos en plasma (AUC = 0,85 - 0,87) son mejores que los de orina (AUC = 0,62 - 0,66), probablemente por el aumento de Cistatina-C que se observa cuando disminuye la perfusión renal (FRA prerrenal), afectando la especificidad de este biomarcador en el diagnóstico de la IRA. Tampoco existe un punto de corte establecido, ya que esto va a depender de múltiples factores como el tipo de metodología utilizada, grupo de pacientes, tipo de patología, el tiempo transcurrido desde la lesión a la medición del biomarcador, etc. No obstante se puede decir que aquellos con una concentración < 0,8 mg/L tienen menos probabilidad de desarrollar IRA que los que tienen una concentración > 2,04 mg/L. En cuanto al tiempo de medición, se ha visto que resulta útil cuando se realiza a las 24 h tras el posible daño renal, ó tras el ingreso hospitalario cuando se desconoce el momento del

posible daño renal. Al igual que ocurre con los demás biomarcadores, es necesario valorar su utilidad clínica en la prevención y tratamiento de la IRA.

Finalmente, la evidencia disponible sobre estos biomarcadores apunta hacia dos poblaciones que se pueden beneficiar de su aplicación: pacientes con IRA (AKI) establecida y pacientes con riesgo elevado de desarrollar IRA (AKI). En pacientes con IRA (AKI) establecida todos los biomarcadores elevan sus concentraciones, en sangre y en orina, antes que lo haga la creatinina en sangre. El N-GAL es el biomarcador más estudiado con resultados prometedores en ambos grupos de pacientes. En líneas generales, aunque estos estudios no están exentos de limitaciones apuntan en varias direcciones en las que habrá que profundizar en futuras investigaciones. De hecho, los resultados de marcadores urinarios, IL-18 y KIM-1, son excelentes en algunos de los estudios que evalúan su capacidad diagnóstica en la IRA ya establecida; la Cistatina-C en suero, la IL-18 y el NGAL urinario son los de mejor rendimiento para el diagnóstico precoz del IRA (AKI), mientras que IL-18 y KIM-1 lo son como predictores de mortalidad tras la instauración del IRA. Estas características convierten a estos biomarcadores en candidatos para estudios de fase 3 y 4.

Es de esperar que cada biomarcador tenga una sensibilidad y especificidad diferente dependiendo del escenario clínico (hipoperfusión, nefrotoxicidad, inflamación.), los puntos de corte diagnóstico que se apliquen, el momento de la toma de muestras, y que una combinación de estos biomarcadores estratégicamente seleccionados tenga mayor especificidad diagnóstica para cada entidad clínica considerada. Además identificar el patrón de secreción secuencial de los diferentes biomarcadores puede ayudar a definir el estadio y severidad de la IRA.

Además es deseable que estos biomarcadores sean capaces de discernir entre los subtipos de IRA, identificando la etiología y localización de la lesión renal. Igualmente si se modifican de forma secuencial y proporcional con la gravedad de la IRA nos permitiría seleccionar la terapia adecuada, y clasificar los pacientes para diferentes ensayos clínicos en los que se monitorice la respuesta a las posibles intervenciones terapéuticas.

Por último concluir que es improbable que un único biomarcador satisfaga todas las necesidades, por lo que la mayoría de los autores indican la necesidad de orientar los estudios hacia la utilización y comparación de diferentes perfiles de biomarcadores que ayuden a identificar las combinaciones que puedan ofrecer la información clínica más útil y coste-eficiente en las diferentes situaciones clínicas.

**Bibliografía:**

**Coca SG, Yalavarthy R, Concato J et al.** Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 1008-1016.

**Devarajan P.** Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:194-200.

**Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al.** 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* 2009; 54:1012–1024.

**Kellum JA, Levin N, Bouman C.** et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509–514.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.

**Metha RL, Kellum JA, Shah SV et al.** and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.

**Murugan R, Kellum JA.** *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:209-211.

**Siew ED, Ware LB, Ikizler TA.** Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:810-820.

**Soni SS, Pophale R, Ronco C.** New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1257–1263.

**Zang A, Lu B, Sheng X, et al.** Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:356–365.

**EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO  
COMITÉ DE EDUCACIÓN**

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463

Diciembre 2012 (recibido para publicación Mayo 2012)