



## Revisión

# Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia?

Fernando Lombi<sup>a,\*</sup>, Alexis Muryan<sup>b</sup>, Romina Canzonieri<sup>b</sup> y Hernán Trimarchi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Laboratorio Central, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de abril de 2015

Aceptado el 21 de enero de 2016

On-line el 17 de mayo de 2016

#### Palabras clave:

Biomarcadores

Lesión renal aguda

#### Keywords:

Biomarkers

Acute kidney injury

### R E S U M E N

La lesión renal aguda en los pacientes críticos representa un factor de riesgo independiente de la morbilidad y la mortalidad a corto y a largo plazo, con un tremendo impacto económico en cuanto a los costes en salud pública. Por el momento, el diagnóstico de la lesión renal aguda sigue basándose en la presencia de oliguria o en un aumento gradual de la creatinina sérica, hecho que retrasa el diagnóstico, en detrimento de la llamada «ventana terapéutica». La aparición de nuevos biomarcadores de lesión renal aguda podría mejorar esta situación y contribuir a la detección de la «lesión renal aguda subclínica», lo que permitiría el uso precoz de múltiples estrategias de tratamiento con el objetivo de preservar la funcionalidad renal. No obstante, los nuevos biomarcadores presentan características que podrían vulnerar su capacidad de acción, centrada concretamente en aportar un valor añadido al abordaje precoz de la enfermedad, dada la falta de tratamientos específicos validados para la lesión renal aguda. Esta revisión tiene como objetivo analizar los puntos fuertes y débiles de esta nueva herramienta para el diagnóstico temprano de la lesión renal aguda.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

### Biomarkers in acute kidney injury: Evidence or paradigm?

#### A B S T R A C T

Acute kidney injury in the critically ill represents an independent risk factor of morbidity and mortality in the short and long terms, with significant economic impacts in terms of public health costs. Currently its diagnosis is still based on the presence of oliguria and/or a gradual increase in serum creatinine, which make the diagnosis a delayed event and to detriment of the so-called 'therapeutic window'. The appearance of new biomarkers of acute kidney injury could potentially improve this situation, contributing to the detection of 'subclinical

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fernandolombi@gmail.com](mailto:fernandolombi@gmail.com) (F. Lombi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.012>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

acute kidney injury', which could allow the precocious employment of multiple treatment strategies in order to preserve kidney function. However these new biomarkers display sensitive features that may threaten their full capacity of action, which focus specifically on their additional contribution in the early approach of the situation, given the lack of specific validated treatments for acute kidney injury. This review aims to analyze the strengths and weaknesses of these new tools in the early management of acute kidney injury.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En el artículo «Desacuerdo, dogmatismo y polarización de la creencia»<sup>1</sup>, publicado en *The Journal of Philosophy*, Thomas Kelly hace referencia a un fenómeno llamado «polarización de la creencia», por el cual, lejos de que la exposición a una misma evidencia acerque las opiniones de quienes opinan diferente, usualmente el desacuerdo entre ellos se hace más pronunciado: somos más exigentes con la que contradice nuestra creencia y mucho más permisivos con la que favorece nuestro punto de vista.

Este fenómeno podría explicar en parte nuestra aceptación o rechazo a la utilización de los nuevos biomarcadores en el diagnóstico de la lesión renal aguda (LRA).

En el año 2005 la *American Society of Nephrology Renal Research Report* (ASNRRR) asignó la más alta prioridad de investigación para el descubrimiento y la estandarización de nuevos biomarcadores de LRA<sup>2</sup>.

La LRA en los pacientes críticos es un factor de riesgo independiente que aumenta la morbilidad y la mortalidad a corto y a largo plazo, con un tremendo impacto económico en términos de costos de salud<sup>3</sup>. La LRA representa también una puerta de entrada a la enfermedad renal crónica (ERC)<sup>4</sup>. Es destacable que, después de un episodio de LRA, 7,8 de cada 100 pacientes/año desarrollan ERC y 4,9 por cada 100 pacientes/año derivarán en insuficiencia renal crónica terminal<sup>5</sup>.

Han proliferado numerosas estrategias preventivas o curativas para la LRA, las cuales han sido o bien ineficaces o bien insuficientemente validadas para ser rutinariamente recomendadas<sup>4</sup>.

El factor de riesgo más importante para la LRA es la ERC preexistente, que aumenta el riesgo de esta hasta 10 veces<sup>6-8</sup>.

Algunos procesos, como la disfunción endotelial<sup>9</sup>, la remodelación miocárdica<sup>10</sup>, los factores epigenéticos<sup>11</sup> y el incremento del estrés oxidativo<sup>12</sup>, son los factores que podrían explicar el elevado riesgo de morbimortalidad que persiste mucho después del episodio de LRA.

Otra de las razones que puede explicar este fracaso en la evolución de los pacientes es el reconocimiento tardío e inevitable de lesión renal que conduce a intervenciones tardías.

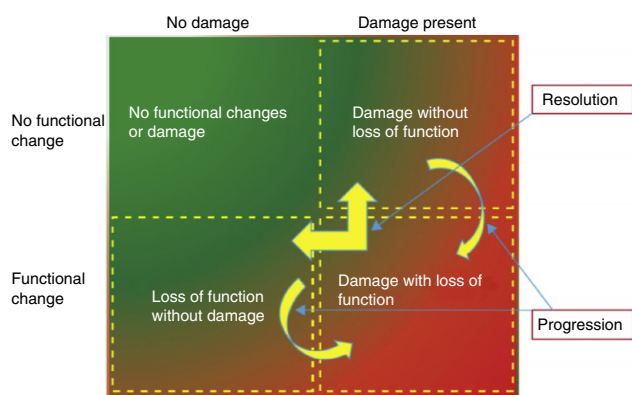
Tenemos que tener en cuenta que el diagnóstico de LRA se basa en marcadores indirectos de daño renal, poco sensibles y específicos, en detrimento de la llamada «ventana terapéutica»<sup>4</sup>.

En dicho contexto las limitaciones de la creatinina sérica (sCr) son varias: la sCr entra en juego como un marcador funcional cuando más del 50% de la tasa de filtrado glomerular se ha perdido y solo es útil después de que se haya alcanzado un

estado estacionario. Este último puede diferirse en el tiempo, a veces hasta 48 h, especialmente en los pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>12</sup>. Por otro lado, la excreción de la creatinina no depende de la carga filtrada exclusivamente por los glomérulos, sino también de la secretada por los túbulos renales, que en condiciones normales varía del 5 al 20% de la excreción total, y podría elevarse hasta el 50% como mecanismo compensador cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye<sup>13</sup>. Además, si incluso genuinamente existiese una caída de la TFG, la sCr podría no elevarse o elevarse tardíamente, como consecuencia del reclutamiento de la reserva funcional renal, o bien esta podría estar «diluida» como consecuencia de un profuso balance positivo, un evento frecuente de observar luego de las maniobras de reanimación, en especial en los pacientes internados en la UCI<sup>14</sup>. Por último, la TFG estimada parece sobreestimar la función renal en los pacientes ingresados en la UCI durante más tiempo, situación que está muy bien demostrada en un análisis secundario del estudio EPANIC, en el que participaron 757 pacientes y en el cual se demostró que una reducción en la producción de sCr se correlacionaba positivamente con la duración de la estancia en la UCI, probablemente debido a la pérdida de masa muscular<sup>15</sup>.

El otro parámetro está representado por la oliguria, que no es sensible ni específica, ya que podría producirse como consecuencia de una lesión renal, pero también puede reflejar una respuesta fisiológica adaptativa tanto a la deshidratación intracelular como a la hipovolemia<sup>16</sup>. En esta línea, solo una pequeña proporción de los pacientes oligúricos en la UCI presentan de hecho una sostenida caída de la TFG que se ve reflejada en un aumento de la sCr<sup>16</sup>. Del mismo modo, Mandelbaum et al.<sup>17</sup> demostraron que solo los episodios de oliguria pronunciados (<0,3 ml/kg/h) o prolongados (>12 h) se asocian con la necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal (TRR) o con un aumento de la mortalidad hospitalaria.

Los biomarcadores más recientes prometen identificar precozmente a los pacientes con riesgo de LRA, diagnosticar la LRA antes que las pruebas convencionales, indicar la necesidad de iniciar TRR y pronosticar el riesgo de progresión a ERC<sup>18-19</sup>. El objetivo es que con este enfoque y las intervenciones más oportunas puedan mejorarse los resultados de los pacientes con LRA. La disponibilidad de estos nuevos biomarcadores y la evaluación de las combinaciones simultáneas de biomarcadores funcionales y de daño tisular pueden ayudar a estratificar a los pacientes en 4 subgrupos: ningún cambio en los biomarcadores, solo cambios en los biomarcadores funcionales, solo cambios en los biomarcadores de daño, o cambios en los 2 biomarcadores funcionales y de daño (fig. 1).



**Figura 1 – Utilización funcional de los nuevos biomarcadores de lesión renal aguda.** De: Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [consultado 10 Ene 2013]. Disponible en: [www.ADQI.org](http://www.ADQI.org)

Esta nueva forma de abordaje permite la identificación de una nueva categoría de pacientes con LRA, llamada «LRA subclínica» y representada por un aumento de los marcadores de daño sin una pérdida simultánea de la función renal. Sobre la base de este nuevo marco conceptual se ha recomendado una modificación de los criterios KDIGO para incorporar el uso de marcadores de daño renal, además de la sCr, la TFG y la diuresis (fig. 2)<sup>20</sup>.

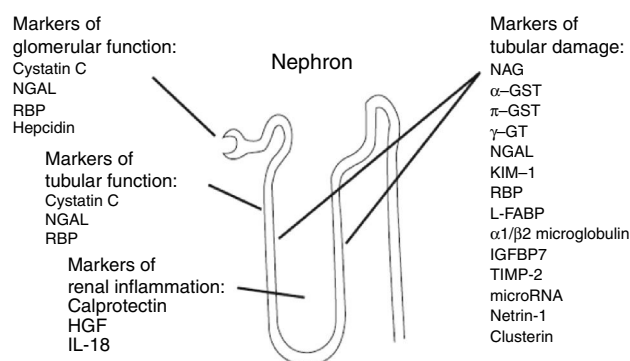
Este nuevo enfoque ha sido reconocido e incorporado recientemente en las definiciones de LRA de las guías de práctica regionales de Australia y Nueva Zelanda, sin aclarar qué tipo de biomarcador a utilizar ni el valor de corte del mismo<sup>21</sup>.

Los nuevos biomarcadores de LRA varían en su origen, en su función, en su distribución y en el momento de su liberación después de la lesión renal (fig. 3).

La mayor parte de la evidencia se ha centrado en el *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), ya sea urinario o plasmático, la *kidney injury molecule* (KIM-1), la interleucina 18 (IL-18), la N-acetil-D-glucosaminidasa (NAG), la cistatina c (Cys-C), el *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP-2) y el *insulin-like growth factor-binding protein 7* (IGFBP-7)<sup>22</sup>.

Functional criteria	and/or	Injury criteria
RIFLE-R or AKIN-1		Biomarker positivity (+)
RIFLE-I or AKIN-2		Biomarker positivity (++)
RIFLE-F or AKIN-3		Biomarker positivity (+++)

**Figura 2 – Nuevos criterios para el diagnóstico de lesión renal aguda.** De: Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [consultado 10 Ene 2013]. Disponible en: [www.ADQI.org](http://www.ADQI.org)



**Figura 3 – Origen de los biomarcadores de lesión renal aguda.**

**g-GT:** *g-glutamyl transpeptidase*; **GST:** *glutathione S-transferase*; **HGF:** *hepatocyte growth factor*; **IGFBP-7** *insulin-like growth factor-binding protein 7*; **IL-18:** *interleucina 18*; **KIM-1:** *kidney injury molecule*; **L-FABP:** *liver-type fatty acid-binding protein*; **NAG:** *N-acetil-D-glucosaminidasa*; **NGAL:** *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*; **RBP:** *retinol-binding protein*; **TIMP-2:** *tissue inhibitor of metalloproteinases*<sup>38</sup>.

En poblaciones homogéneas representadas por los pacientes sometidos a cirugía de bypass cardiopulmonar, los biomarcadores como el NGAL, la KIM-1, la Cys-C y la IL-18 aparecen como una alternativa atractiva para detectar LRA antes de que se produzcan cambios en la sCr<sup>23-27</sup>. Sin embargo, en poblaciones heterogéneas con diversas patologías, como las presentes en los pacientes en UCI o en el servicio de emergencias, el desempeño individual de estos biomarcadores es marcadamente menor<sup>23,28</sup>. El rendimiento de la mayoría de los biomarcadores es variable y depende de la patología que afecta al paciente, la causa de LRA, el entorno clínico, las comorbilidades asociadas y el momento de las mediciones<sup>22</sup>.

Algunos biomarcadores, como por ejemplo el NGAL, reflejan el nivel de gravedad de la enfermedad desencadenante en forma generalizada, en lugar de ser específica para la lesión renal<sup>29-31</sup>.

El NGAL es una proteína asociada a la gelatinasa de neutrófilos humanos que existe como un monómero de 25 kDa, como un homodímero de 45 kDa y como un conjugado de gelatinasa con una conformación heterodimérica 135 kDa<sup>32</sup>. Las formas monoméricas y heterodiméricas son principalmente producidas por las células epiteliales tubulares, mientras que la forma homodimérica se produce principalmente en los neutrófilos activados<sup>32</sup>. El NGAL circulante se filtra a través de la barrera glomerular y se reabsorbe completamente por endocitosis mediada por megalina a nivel de las células tubulares proximales normales. Existen kits comerciales para calcular el uNGAL (NGAL urinario) o bien el pNGAL (NGAL plasmático). En condiciones estables, las concentraciones de plasma y orina son de alrededor de 20 ng/ml. El marcador se eleva a las 2-4 h de producido el daño renal. Al NGAL se lo ha asociado con un probable efecto protector renal, dado que este es liberado por segmentos de la nefrona donde pueden formar un complejo con sideróforos que se unen al hierro, quelando el hierro liberado por los túbulos renales dañados y previniendo la formación de radicales hidroxilo y aniones superóxido.

Los niveles de NGAL se elevan también en modelos experimentales de sepsis y de inflamación sistémica, lo que sugiere que su liberación en el sistema urinario es una importante respuesta del riñón a la infección sistémica y a la infección urogenital local<sup>33</sup>. Esto ha sido considerado una limitación importante para el uso del NGAL, especialmente en cuanto a su rendimiento diagnóstico durante la LRA séptica<sup>32</sup>.

La *cistatina C* es una proteína de 13 kDa producida por todas las células nucleadas que se libera al plasma a velocidad constante, independientemente del sexo, la raza, la masa muscular y el nivel de hidratación. Circula en plasma sin unión a proteínas, es filtrada libremente por el glomérulo y es totalmente reabsorbida por endocitosis mediada por megalina a nivel de las células tubulares proximales.

La diabetes, las grandes dosis de corticosteroides, la hipertrigliceridemia, la hiperbilirrubinemia o el factor reumatoide pueden afectar el análisis de la Cys-C<sup>33</sup>. No es secretada por las células tubulares y no es detectable en la orina de sujetos sanos. En consecuencia, el aumento de los valores urinarios de Cys-C durante la LRA refleja la disminución de la reabsorción a nivel de los túbulos proximales<sup>33</sup>. La uCys-C (orina) aparece como un marcador más precoz y sensible de LRA comparado con la pCys-C (plasmática). Sin embargo, la concentración de la pCys-C se correlaciona principalmente con la TFG, incluso en un rango en el que la sCr no es capaz de detectar cambios tempranos en la TFG (60-90 ml/min). Aparece en orina 12-24 h después del daño renal.

La KIM-1 representa una glucoproteína de membrana celular tipo I cuyos niveles de ARNm aumentan más que cualquier otro gen después de la lesión renal, el ectodominio soluble de 90 kDa forma parte de los complejos de metaloproteinasas dependientes y se libera en el túbulo por las células epiteliales, lo que la hace fácilmente detectable en orina. Durante la lesión renal, la KIM-1 puede facilitar la remodelación del epitelio lesionado. Aparece de 12 a 24 h tras la lesión renal.

La IL-18 es una citoquina proinflamatoria de 18 kDa producida principalmente por los neutrófilos activados, células mononucleares, macrófagos y células no inmunes, incluyendo las células del túbulo proximal. Es un importante mediador de la LRA isquémica<sup>33</sup>. Puede encontrarse en orina y plasma. Aparece a las 6-24 h del daño renal.

La NAG es una proteína de gran tamaño (alrededor de 140 kDa) que se origina en los lisosomas de las células del túbulo proximal. Su alto peso molecular impide la filtración glomerular y, por lo tanto, es poco probable que altos niveles urinarios procedan de una fuente no renal. La NAG se correlaciona con la evidencia histológica de daño del túbulo proximal renal. La NAG urinaria al ingreso en la UCI se correlaciona bien con los resultados en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, desde la NAG urinaria se ha demostrado que es un marcador sensible de lesión tubular, y su especificidad puede reducirse por un umbral bajo para la liberación de la enzima tubular. Valores falsos positivos se han reportado durante la diabetes, la artritis reumatoide y el hipertiroidismo<sup>33</sup>. Estos aumentan en orina 12 h después del daño renal.

En tal sentido, recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización del Nephrocheck Test y Astute 140 Meter (Astute Medical Inc., San Diego, CA, EE. UU.),

una prueba rápida que mide en forma cuantitativa los biomarcadores de detención del ciclo celular TIMP-2 y IGFBP-7<sup>34</sup>, los cuales bloquean el efecto de cyclD-CDK4 y CyclE-CDK2 en la promoción del ciclo celular, convirtiéndose en marcadores ideales de la detención del ciclo celular G1. El medidor Astute 140 multiplica automáticamente las concentraciones de los 2 biomarcadores juntos y divide este producto por 1.000, reportando un único resultado de la prueba con unidades en (nanogramos/mililitro)<sup>2</sup>/1.000. En la práctica clínica, después de una lesión aguda el riñón suele activar la división celular y la proliferación celular con el objetivo de repoblar el epitelio tubular desnudado. La detención temprana del ciclo celular en G0/G1 podría proteger al riñón de un daño mayor, bloqueando el daño en el ADN y la activación de la caspasa 3/7, limitando de esta forma la extensión de los daños y evitando un proceso potencialmente peligroso de mala adaptación generado por una mala reparación. Estos fenómenos se producen 24 a 48 h antes del aumento de la sCr debido a una caída significativa en la TFG, y la precocidad de la detección podría facilitar sin lugar a dudas nuevas estrategias terapéuticas y de protección, como sugieren las directivas KDIGO más recientes<sup>35</sup>.

La combinación de estos 2 biomarcadores parece ser altamente predictiva de los pacientes que desarrollarán LRA moderada a severa en las próximas 12-24 h. El desempeño de estos marcadores comparados con otros tiene un área bajo la curva (AUC) con un índice de confiabilidad (IC) del 95% superior a 0,8, especialmente cuando se combinan. La aplicación del MAKE30 (que predice eventos renales adversos dentro de los 30 días, como la muerte, la necesidad de TRR o la duplicación de la sCr) aumenta sustancialmente con el uso de TIMP-2/IGFBP-7 cuando los valores son >0,3 (ng/ml)<sup>2</sup>/1.000 y se duplicaron con valores >2,0 (ng/ml)<sup>2</sup>/1.000<sup>36-37</sup>.

El estudio internacional multicéntrico Sapphire, realizado en 728 pacientes críticos, mostró que la elevación de la combinación de estos biomarcadores era específica de LRA (es decir, no es causada por otras comorbilidades como la sepsis o la ERC) y proporcionaba una fuerte señal como «alarma renal» para identificar los pacientes que están en riesgo inminente de desarrollar LRA<sup>36-37</sup>. Estos biomarcadores urinarios se cree que se elevan en respuesta al estrés de las células del túbulo renal o a la lesión temprana asociada con los tipos de exposiciones conocidas que causan LRA. El valor clínico primario de corte >0,3 (ng/ml)<sup>2</sup>/1.000 para la combinación de los 2 biomarcadores deriva de los datos del estudio Sapphire, el cual se verificó en el estudio Opal, sobre una cohorte de 153 pacientes críticamente enfermos<sup>37</sup>.

Este punto de corte fue seleccionado por su alta sensibilidad (92%) para detectar LRA moderada a severa en las subsiguientes 12 h, con la intención de ser utilizados en la práctica clínica de rutina para identificar a los pacientes con alto riesgo de LRA e instituir las estrategias de manejo recomendadas por la guías KDIGO para los pacientes de alto riesgo<sup>20</sup>.

Por otro lado se buscó un segundo punto de corte con alta especificidad >2,0 (ng/ml)<sup>2</sup>/1.000 con el fin de identificar al subgrupo de pacientes que están con mayor riesgo de LRA y que, por lo tanto, podrían beneficiarse de intervenciones más agresivas. Estos puntos de corte entre 0,3 y 2,0 (ng/ml)<sup>2</sup>/1.000 fueron posteriormente validados en un estudio que involucró

23 centros y 408 pacientes críticamente enfermos en Estados Unidos (estudio Topaz) y cuyo objetivo primario fue la identificación de pacientes con LRA moderada a grave<sup>38</sup>.

Las propiedades más destacadas de estos biomarcadores urinarios, y por las cuales fueron seleccionados entre más de 300 biomarcadores, incluyen, por un lado, un excelente rendimiento, y por otro lado, el hecho de haber podido ser validados, como ya se mencionó, en poblaciones heterogéneas con diversas patologías (sepsis, shock, cirugía mayor y trauma) en 3 cohortes diferentes de pacientes críticos<sup>37</sup>. Así mismo, recientes publicaciones destacan la habilidad de estos biomarcadores en el entorno de la UCI para identificar a los pacientes con LRA que tienen mayor riesgo de mortalidad o requerimiento de TRR en los próximos 9 meses<sup>39</sup>.

La combinación de los biomarcadores entre sí o con otros datos clínicos representa una forma atractiva para refinar la capacidad diagnóstica actual. A pesar de los grandes avances en este campo, cabe destacar que existen diferentes problemas metodológicos en la investigación sobre los biomarcadores de LRA, entre ellos:

- 1) El rendimiento de los nuevos biomarcadores se juzgó por comparación con la sCr y oliguria ante la falta de un «patrón oro» en el actual diagnóstico de LRA, 2 marcadores que, como ya se mencionó, se ven afectados por factores externos.
- 2) Los estudios varían en los puntos de corte elegidos para establecer umbrales para eventos predictivos positivos y negativos relacionados con LRA.
- 3) Existe incertidumbre sobre el método de laboratorio exacto, la plataforma de ensayo y las condiciones de muestreo, y sobre si los niveles de biomarcadores deben ser normalizados respecto a la creatinina urinaria.
- 4) Como la creatinina, varios biomarcadores novedosos de LRA son en sí mismos no específicos de patologías renales y pueden estar influidos por condiciones comórbidas comunes, como la sepsis.
- 5) La mayoría de los biomarcadores demuestran un patrón dinámico reflejo de los eventos moleculares y celulares que se producen durante la fase clínica o subclínica de LRA. Por tanto, es probable que un panel de diferentes biomarcadores y mediciones múltiples combinadas sea superior a una sola prueba.

## Biomarcadores: paradigma

El concepto general es que al menos una parte del tejido renal puede salvaguardarse con la detección e intervención temprana de la LRA. Esto puede ser especialmente cierto en las primeras etapas de la lesión, lo que evitaría mayores daños y preservación de la reserva funcional renal.

Pequeños aumentos en la sCr son necesarios para alcanzar el estadio I de LRA según las normas KDIGO y reflejan una profunda y prolongada disminución de la TFG. Existe, por lo tanto, la necesidad de contar con biomarcadores de LRA que detecten rápidamente cambios que permitan la identificación de lesiones renales subclínicas<sup>4</sup>.

La detección precoz de tales pacientes permitiría la estratificación de riesgo de acuerdo a los biomarcadores elevados

o a una combinación de ellos que podría en última instancia ayudar en la validación de estrategias preventivas y futuras terapias. Más allá de un diagnóstico precoz y de la estratificación de riesgo, los biomarcadores han mejorado nuestra comprensión de los mecanismos fisiopatológicos asociados con LRA. Ellos han ayudado a desafiar la hasta ahora obsoleta dicotomía entre la llamada «LRA prerrenal» y «LRA renal» (mal llamada «necrosis tubular aguda») <sup>40</sup>. Los pacientes identificados formalmente como «LRA prerrenal» o «LRA transitoria» y/o con «baja excreción urinaria de sodio» también tienen evidencia de lesión tubular o daño, por lo que la definición actual ha quedado obsoleta, sobre todo a nivel subcelular y molecular<sup>40</sup>.

Este cambio en nuestra visión global del mecanismo fisiopatológico de la LRA sin duda en un futuro muy próximo nos ayudará en el diseño terapéutico de estrategias alternativas y en centrarse en pacientes con más probabilidades de beneficiarse de estas estrategias con un enfoque individualizado impulsado por los biomarcadores, un diagnóstico y tratamiento a medida<sup>40-41</sup>.

Por otro lado, la evaluación del pronóstico renal —y puntualmente la recuperación renal después de la LRA— son temas que han surgido recientemente con implicancias directas para todos los sistemas de salud, pues el objetivo se centraría en evitar la evolución a ERC, ya sea mediante la reducción del nivel de la lesión o facilitando la curación y la recuperación del parénquima renal dañado y de los factores de riesgo clínicos presentes. La lesión, sin embargo, reduce la masa renal funcionando y la reserva funcional. Este proceso puede ser la puerta de entrada a la ERC.

La validación de los biomarcadores es insuficiente para recomendar su uso clínico hasta el momento<sup>13,16,17,42</sup>, e incluso algunos resultados han sido decepcionantes<sup>29,43</sup>.

Una de las razones, para explicar esto estaría en la elección equivocada de los pacientes a estudiar, dado que la proporción de pacientes de la UCI que pueden requerir el uso de estos biomarcadores es aún desconocido. La prevalencia de acuerdo con la población de interés podría teóricamente influir en el rendimiento diagnóstico de la pruebas<sup>44</sup>, así como su relevancia clínica junto a la cama del paciente.

Los esfuerzos futuros en este campo probablemente deberían concentrarse en la evaluación de los mejores biomarcadores actuales en grupos bien definidos con alta probabilidad pretest de LRA y en contextos en los cuales los biomarcadores pueden alterar la toma de decisiones clínicas.

## Biomarcadores: evidencia

Es atractivo identificar a los pacientes con alto riesgo de LRA, especialmente si esto proporciona una oportunidad para intervenir y evitar que esta se desarrolle. En el caso puntual de la LRA, las estrategias preventivas recomendadas actualmente incluyen la optimización del status hemodinámico, el status volumétrico y evitar fármacos nefrotóxicos, medios de contraste y/o almidones<sup>4</sup>. Se podría argumentar fácilmente que esto debe hacerse en cualquier paciente crítico, independientemente de si está o no en alto riesgo de desarrollar LRA, y que por lo tanto la información que nos puede otorgar un biomarcador es redundante.

Idealmente, una prueba para identificar a los pacientes de alto riesgo debe ser lo más fiable posible para evitar resultados falsos negativos y falsos positivos. Transpolando la experiencia de otras áreas clínicas, se evidenció que el uso no seleccionado de biomarcadores como el antígeno prostático específico (PSA) o del dímero D en una población no seleccionada produce un alto número de resultados falsos positivos y potencialmente puede conducir a intervenciones dañinas e innecesarias<sup>45</sup>. El rendimiento de la mayoría de los biomarcadores para LRA es mejor en los grupos de pacientes seleccionados con alto riesgo de LRA. Por ejemplo, el IGFBP-7 y el TIMP-2 que fueron evaluados y validados para su uso por la FDA en pacientes en estado crítico en las unidades UCI<sup>18,39</sup>.

### **¿Pueden los nuevos biomarcadores diagnosticar lesión renal aguda precozmente antes que las pruebas tradicionales?**

Varios biomarcadores han demostrado indicar el inicio de LRA antes que se den aumentos de la sCr (LRA subclínica). Los resultados son más resonantes en cohortes pediátricas sin comorbilidades que sufren de una enfermedad con un inicio definido de LRA, como por ejemplo en los niños después de una cirugía cardíaca<sup>39</sup>. En las poblaciones más heterogéneas, donde no se conoce la aparición de la lesión renal (es decir, pacientes con shock séptico), el rendimiento de algunos biomarcadores para detectar precozmente LRA era equivalente a la evaluación clínica y a las mediciones de laboratorio estándar y no fue significativamente mejor<sup>29,30,40</sup>.

En general se supone que un diagnóstico más precoz de LRA se traduciría directamente en un TRR más temprano y un mejor resultado para el paciente. Desafortunadamente, en la actualidad no hay evidencia de que esto realmente ocurra, dado que no existe un tratamiento específico para LRA.

### **¿Pueden los nuevos biomarcadores de lesión renal aguda identificar a los pacientes que necesitan terapia de reemplazo renal?**

Predecir si los pacientes progresarán a la necesidad de TRR nos enfrenta a un conflicto similar a predecir quién desarrollará LRA. Hasta la fecha, no hay intervenciones más allá del tratamiento de la enfermedad subyacente, la atención al detalle y la buena atención médica que impiden la progresión de LRA o inducen la recuperación. Aunque pueda parecer atractivo para saber qué paciente tendrá TRR, es poco probable que este conocimiento cambie la práctica clínica, sobre todo porque no hay evidencias de que a partir de TRR precoz sea más beneficioso<sup>46</sup>. Sin embargo, saber si un paciente con TRR ha recuperado la función renal puede ser muy útil.

### **La utilización de los nuevos biomarcadores de lesión renal aguda ¿mejora la evolución de los pacientes?**

No se ha demostrado la eficacia de una intervención específica basada en el aumento de los biomarcadores. El único estudio de intervención a través de biomarcadores para guiar el tratamiento fue negativo<sup>41</sup>.

Por lo tanto, la afirmación de que el empleo de biomarcadores beneficia a los pacientes y mejora el resultado sigue sin comprobarse.

### **¿Cuándo se deben medir los biomarcadores de lesión renal aguda?**

Una de las dificultades ha sido identificar qué pacientes se beneficiarían más con el uso de los biomarcadores en situaciones en las que el resultado ya parece predecible, basados en parámetros estándares, como el diagnóstico clínico y la oliguria. Claramente en esta situación, hay poco beneficio adicional, del mismo modo que una aplicación en pacientes con bajo riesgo de LRA, lo cual genera una utilización inútil de los mismos, con un innecesario aumento en los costos de atención de salud.

## **Conclusión**

Se ha sugerido que la LRA debería llamarse «ataque renal»<sup>46</sup>, con el fin de establecer una analogía con el ataque al corazón, y que una «troponina renal» podría ser utilizada para detectar LRA en forma precoz, como en el infarto agudo de miocardio (IAM). Probablemente, la analogía entre las 2 condiciones se desmoronan cuando son consideradas las intervenciones potenciales. El IAM tiene tratamientos específicos. Ahora bien, incluso si un biomarcador fiable mostrara LRA precozmente, no habría actualmente tratamientos específicos que se pudieran ofrecer para el tratamiento de la isquemia tubular o la nefropatía séptica.

Si bien los resultados con respecto a la capacidad de los biomarcadores para mejorar el valor predictivo de LRA<sup>47-50</sup> son contradictorios y todavía no han hecho la transición a la rutina clínica, hay que destacar las recientes publicaciones de la *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI)<sup>20</sup>, que promueven la búsqueda de la identificación precoz de daño o riesgo de LRA especialmente en aquellos pacientes en los que la sCr es negativa y los biomarcadores son positivos; la promoción se sustenta en el potencial que tienen estos últimos para transformar la forma de diagnóstico y el tratamiento de LRA. No obstante, estas mismas recomendaciones, junto a las guías KDIGO de LRA<sup>4</sup>, afirman claramente que hasta el momento la sCr y la diuresis representan los mejores marcadores con aplicabilidad clínica de LRA para ser utilizados en el diagnóstico y seguimiento. De esta manera creemos que la «polarización de la creencia» debe estar orientada a la evidencia, sustentada en el desarrollo de nuevos paradigmas y el uso de los nuevos biomarcadores en la LRA.

## **Frases clave**

- La lesión renal aguda (LRA) en los pacientes críticos es un factor de riesgo independiente que aumenta la morbilidad y la mortalidad a corto y a largo plazo, con un tremendo impacto económico en términos de costos de salud. La LRA representa también una puerta de entrada a la enfermedad renal crónica (ERC).
- El diagnóstico de LRA se basa en marcadores indirectos de daño renal (sCr y diuresis), los cuales son pocos

- sensibles y específicos, en detrimento de la llamada «ventana terapéutica».
- Los nuevos biomarcadores de LRA prometen identificar precozmente a los pacientes con riesgo de LRA, diagnosticar la LRA antes que las pruebas convencionales, indicar la necesidad de iniciar TRR y pronosticar el riesgo de progresión a ERC.
  - La ADQI propone 4 combinaciones posibles entre los biomarcadores funcionales y de daño tisular: ningún cambio en los biomarcadores, solo cambios en los biomarcadores funcionales, solo cambios en los biomarcadores de daño, o cambios en los 2 biomarcadores, funcionales y de daño.
  - La FDA aprobó para utilización en una población heterogénea como la de la UCI los biomarcadores de detención del ciclo celular TIMP-2 e IGFBP-7, los cuales parecen ser altamente predictores del desarrollo LRA moderada a severa en las subsiguientes 12-24 h.
  - Los esfuerzos futuros en este campo probablemente deberían concentrarse en la evaluación de los mejores biomarcadores actuales en grupos bien definidos con alta probabilidad pretest de LRA y en contextos en los cuales los biomarcadores pueden alterar la toma de decisiones clínicas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kelly T. Disagreement, dogmatism, and belief polarization. *J Philos.* 2008;105(10):611-33.
- American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1886-903.
- Cruz DN, Bagshaw SM, Maisel A, et al. Use of biomarkers to assess prognosis and guide management of patients with acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2013;182:45-64.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961-73.
- Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:223-8.
- Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1135-42.
- U.S. Renal Data System. USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007. [consultado 24 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.usrds.org/atlas07.aspx>
- Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;281:F887-99.
- Bechtel W, McGoohan S, Zeisberg EM, et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med.* 2010;16:544-50.
- Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: An integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82:516-24.
- Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007;156:203-12.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-8.
- Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:672-9.
- Schetz M, Gunst J, van den Bergh G. The impact of using estimated GFR versus creatinine clearance on the evaluation of recovery from acute kidney injury in the ICU. *Intensive Care Med.* 2014;40:1709-17.
- Prowle JR, Liu Y-L, Licari E, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15:R172.
- Mandelbaum T, Lee J, Scott DJ, et al. Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013;39:414-9.
- Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:932-9.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, 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.* 2009;54:1012-24.
- McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: Workgroup statements from the Tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol.* 2013;182:13-29.
- Langham RG, Bellomo R, d'Intini V, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephrology.* 2014;19:261-5.
- Ostermann M. Diagnosis of acute kidney injury: Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria and beyond. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:581-7.
- Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: Where are we now? *Crit Care.* 2012;16:233.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365:1231-8.
- Krawczeskin C, Goldstein S, Woo J, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2301-9.
- Parikh C, Coca S, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1748-57.
- Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1737-47.
- Doi K, Negishi K, Ishizu T, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39:2464-9.
- Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic

- patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010;36:1333–40.
30. Glassford NJ, Schneider AG, Xu S, et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2013;39:1714–24.
  31. Legrand M, Darmon M, Joannidis M. NGAL and AKI: The end of a myth? *Intensive Care Med.* 2013;39:1861–3.
  32. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014;37:304–10.
  33. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1301–11.
  34. Ronco C. Cell cycle arrest biomarkers: New weapons for a new battle. *Blood Purif.* 2014;38:I–III.
  35. Ronco C. AKI Biomarkers www (who, where, when): You cannot treat what you do not know. *Blood Purif.* 2014;38:I–II.
  36. Ronco C, Ricci Z. The concept of risk and the value of novel markers of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:117.
  37. Kashani K, al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:R25.
  38. Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, et al. for the Sapphire Investigators: Derivation and validation of cut-offs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2054–61.
  39. Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, Hoste EA, Bihorac A, Kashani K, et al., On behalf of the Sapphire Investigators. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) IGF binding protein 7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long term outcomes in patients with AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1747–54.
  40. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:425–33.
  41. Endre Z, Walker R, Pickering J, et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int.* 2010;77:1020–30.
  42. Legrand M, Darmon M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: Yes. *Intensive Care Med.* 2015;41:615–7.
  43. Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1577–85.
  44. Legrand M, Collet C, Gayat E, et al. Accuracy of urine NGAL commercial assays in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2013;39:541–2.
  45. Ostermann M, Joannidis M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: No. *Intensive Care Med.* 2015;41:618–22.
  46. Ronco C, McCullough PA, Chawla LS. Kidney attack versus heart attack: Evolution of classification and diagnostic criteria. *Lancet.* 2013;382:939–40.
  47. Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2011;79:1047–50.
  48. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1823–32.
  49. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1748–57.
  50. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2740–9.