



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS

## Utilización en la actualidad de los biomarcadores en el daño renal agudo: Resumen de las Recomendaciones de la 10ª ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative)

**Referencia completa:** Murray PT, Mehta RL, Shaw A et al. Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative

Consensus Conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513–521. [PubMed](#)

*Jiménez Tortosa MR, Martínez Martínez E.*

*Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.*

### Resumen

Un biomarcador se definiría como “una característica que es medida de forma objetiva y evaluada como indicador del proceso biológico normal, proceso patogénico o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”.

Los marcadores actuales de los que disponemos para reconocer el daño renal agudo son: la cifra de creatinina sérica y el gasto urinario.

La limitación del progreso en el control del daño renal está condicionada por la todavía escasa aplicación clínica de los nuevos biomarcadores. A pesar de que estos se suelen alterar antes que el nivel de creatinina sérica, hasta el momento no disponemos de recomendaciones clínicas específicas.

Algunas de las cuestiones que todavía estarían por definir serían: ¿cuándo se necesitan los biomarcadores?, ¿cuál o cuáles utilizar?, ¿cómo interpretar los datos y utilizar la información para mejorar el pronóstico del paciente?

En la 10ª ADQI un grupo de expertos internacionales realizó un análisis crítico tras revisar la literatura sobre su aplicación en la práctica clínica habitual y crearon unas recomendaciones basadas en el consenso para el uso de dichos marcadores.

La primera parte de este artículo resume los temas discutidos y las conclusiones de la conferencia para, en un segundo tiempo, mostrar los resultados de una revisión bibliográfica realizada por los autores.

### Introducción

Un biomarcador se definiría como “una característica que es medida de forma objetiva y evaluada como indicador del proceso biológico normal, proceso patogénico o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”.

Los marcadores actuales de los que disponemos para reconocer el daño renal agudo son: la cifra de creatinina sérica y el gasto urinario.

La limitación del progreso en el control del daño renal está condicionada por la todavía escasa aplicación clínica de los nuevos biomarcadores. A pesar de que estos se suelen alterar antes que el nivel de creatinina sérica, hasta el momento no disponemos de recomendaciones clínicas específicas.

Algunas de las cuestiones que todavía estarían por definir serían: ¿cuándo se necesitan los biomarcadores?, ¿cuál o cuáles utilizar?, ¿cómo interpretar los datos y utilizar la información para mejorar el pronóstico del paciente?

En la 10ª ADQI un grupo de expertos internacionales realizó un análisis crítico tras revisar la literatura sobre su aplicación en la práctica clínica habitual y crearon unas recomendaciones basadas en el consenso para el uso de dichos marcadores.

La primera parte de este artículo resume los temas discutidos y las conclusiones de la conferencia para, en un segundo tiempo, mostrar los resultados de una revisión bibliográfica realizada por los autores.

## Resumen

En los últimos años se han identificado diferentes moléculas generadas por los riñones dañados o que reflejan alteración de la función renal (desde proteínas liberadas por el riñón dañado hasta moléculas reguladas en respuesta a productos filtrados, reabsorbidos o secretados por el riñón: proteínas, moléculas encapsuladas en exosoma, microARN)

Estas moléculas se podrían utilizar para determinar la naturaleza, magnitud y el lugar de la lesión.

Algunos de los marcadores específicos de daño renal son: KIM-1, NGAL, L-FABP, IL-18. Entre las peculiaridades de estos encontramos que:

- la mayoría de nuevos biomarcadores se elevan antes que el nivel de creatinina;
- los cambios en el gasto urinario suelen ocurrir antes de que se eleve la cifra de creatinina sérica;
- se correlacionan con alteraciones en el sedimento urinario.

La tendencia en la variación de los niveles de los biomarcadores se correlaciona con la severidad de la escala AKI (Tabla 1), pudiendo ser utilizados como predictores de inicio de diálisis, mortalidad o recuperación funcional renal.

**Tabla 1.-** Escala AKI (Estadio I, II y III)

Estadio AKI	Criterio Creatinina	Criterio Flujo Urinario
Estadio AKI I	Incremento de la creatinina sérica por $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.4$ $\mu\text{mol/L}$ ) o Incremento de $\geq 150\%$ – $200\%$ del basal	Flujo urinario $< 0.5$ ml/kg/hora por $> 6$ horas
Estadio AKI II	Incremento de la creatinina sérica $> 200\%$ – $300\%$ from baseline	Flujo urinario $< 0.5$ ml/kg/hora por $> 12$ horas
Estadio AKI III	Incremento de la creatinina sérica $> 300\%$ del basal o creatinina sérica $\geq 4.0$ mg/dl ( $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ ) después de un aumento de al menos $44$ $\mu\text{mol/L}$ . o tratamiento con terapia de reemplazo renal	Flujo urinario $< 0.3$ ml/kg/hora por $> 24$ horas o anuria por 12 horas

Entre todos los biomarcadores estudiados, no se ha encontrado ninguno que pueda ser utilizado como **“gold Standard”** en el diagnóstico de cambios en la patología renal, debido a su limitada especificidad. Aquellos considerados **“bronze Standard”** son la cifra de creatinina sérica y el gasto urinario.

Existen discrepancias sobre el empleo óptimo de cada biomarcador en las diferentes situaciones:

- **Estratificación de riesgo y diagnóstico:** Se podrían combinar los biomarcadores para realizar diagnóstico de lesión renal aguda cuando alguno de ellos pueda estar influenciado por la comorbilidad subyacente.

Potenciarían la capacidad del RIFLE/AKIN para definir la lesión renal aguda, así como relacionar el grado de incremento de los mismos con el nivel de daño renal según dichas escalas.

El hecho de tener un biomarcador positivo y la creatinina negativa podría servir como un parámetro específico para, por ejemplo, evitar fármacos potencialmente nefrotóxicos. Esto requerirá crear una relación con el pronóstico clínico independientemente de los cambios en la creatinina sérica.

- **Diagnóstico diferencial:** Son de mayor utilidad en la identificación de un cambio funcional cuando todavía no existe daño. Dicha reversibilidad de la lesión es tiempo dependiente antes de que ocurra el daño.
- **Pronóstico:** Podríamos distinguir aquellas patologías en que el daño renal precede a la alteración de la función o al revés y actuar en cada momento.

Ejemplos:

Cambio funcional SIN DAÑO à FRA prerrenal o postrenal.

Disminución de la función CON DAÑO à NTA (estadio avanzado de obstrucción da lugar a lesiones parenquimatosas).

La utilidad de los biomarcadores para distinguir una lesión renal aguda de una reagudización de una IRC es otra área incierta. Según los estudios realizados hasta ahora, los marcadores estarían más elevados en la IRC.

Los biomarcadores se pueden clasificar en indicadores de:

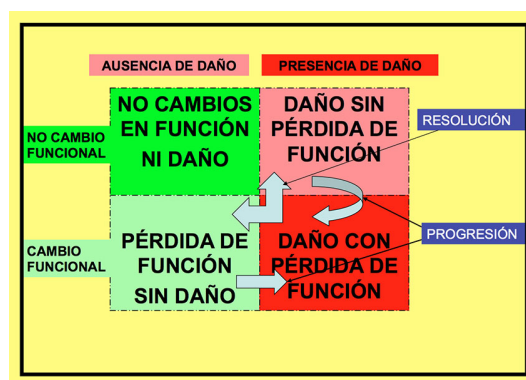
- Cambios en la función renal (Cr sérica, cistatina C).
- Flujo urinario.
- Daño renal (KIM-1, NGAL, L-FABP, IL-18).

La combinación de marcadores de daño y de función renal nos aportaría un

método fácil de estratificar pacientes con lesión renal aguda.

El cuadro de la Figura 1 permitiría clasificar a los pacientes que sufren una lesión renal y entender el paso de un estadio a otro.

**Figura 1:** Correlación entre alteración de la función renal y la presencia de daño renal. (Modificado de artículo original revisado: Murria et al. Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference).



### Comentario

Este artículo nos da algunas premisas sobre el papel actual de los biomarcadores renales como predictores de daño renal.

Algunas limitaciones del mismo son:

- 1- la falta todavía de un conocimiento amplio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) o el valor predictivo negativo (VPN) de los biomarcadores;
- 2- los resultados del mismo se han obtenido en base a una revisión realizada por expertos de artículos presentes en buscadores (ensayos clínicos, etc. realizados previamente);

3- el hecho de que en este artículo no nos oriente sobre qué biomarcador sería más útil en cada caso (predicción de daño renal agudo en pacientes sépticos, de necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal o de mortalidad), algo que en la siguientes tablas 2 a 4 hemos intentado resumir, tras la búsqueda bibliográfica pertinente en otras fuentes actuales.

**Tabla 2.** Clasificación de biomarcadores según el fluido en el que se analizan.

BIOMARCADORES RENALES	
SÉRICOS	URINARIOS
Cistatina C	Enzimas liberadas por células tubulares dañadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fosfatasa alcalina.</li> <li>- Gamma-glutamyltranspeptidasa.</li> <li>- Alanin-aminopeptidasa</li> <li>- Ala-(Leu-Gly)-aminopeptidasa</li> <li>- Fructosa-1-6-bifosfatasa.</li> <li>- Isoenzimas de la Glutación-S-transferasa.</li> <li>- N-acetil-β-D-glucosaminidasa.</li> </ul>
NGAL ( <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> )	Moléculas de bajo peso molecular que se expresan en el daño renal agudo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- α-1-microglobulina.</li> <li>- B-2-microglobulina.</li> <li>- Proteína ligadora del retinol.</li> <li>- Cistatina C.</li> <li>- Proteína ligadora de la adenosindeaminasa.</li> </ul>
Acido úrico	Proteínas específicamente producidas por el riñón en condiciones de daño renal agudo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- proteína rica en cisterna 61.</li> <li>- NGAL.</li> <li>- KIM-1.</li> <li>- Citocinas y quemocinas como Gro-α, IL-18.</li> </ul> Proteínas estructurales y funcionales tubulares: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Actina F.</li> <li>- Intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> isoforma 3.</li> </ul> Marcadores de filtrado glomerular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pro-ANP</li> <li>- Cistatina C.</li> </ul>

**Tabla 3.** Principales características de los biomarcadores más estudiados.

El biomarcador ideal debe ser sensible, específico, precoz, no invasivo, predictivo, indicativo del lugar de la lesión, pronóstico y económico. Para llegar al nivel de valoración de los biomarcadores de lesión cardíaca utilizados en la actualidad (Incremento de TnI) todavía faltan muchos estudios y mayor evidencia científica.

<b>CISTATINA C</b>	Proteína de células nucleadas. No se une a proteínas. Reabsorbida en túbulo proximal. Daño tubular renal. Aumenta en orina si: ↓ FG Niveles séricos NO ESPECÍFICOS DE DAÑO RENAL. Incrementado nivel sérico tb en: ancianos, varones, obesidad, tabaquismo, aits tiroideas, tto inmunosupresor. Precede elevación de Cr 1-2 días. Asociada a sepsis, DRA, mortalidad
<b>IL-18</b>	Citocina proinflamatoria Producida en: Monocitos, macrófagos y células tubulares proximales. En pacientes con LPA predice DRA en 24 Asociada a mortalidad, gravedad de DRA Precede elevación Cr 2 días. Mayor valor diagnóstico en niños Incremento a 4-6 h, máx. 12 h, elevada 48 h.
<b>KIM-1</b>	Glucoproteína transmembrana Eliminación de células muertas en luz tubular y regeneración epitelial. Daño tubular proximal Mayor elevación en isquemia Asociada a gravedad, necesidad de TCDER, mortalidad (débil con los 2 últimos).
<b>NGAL</b>	Pequeña proteína (lipocalinas). Previene crecimiento de bacterias. Inmunidad innata. Aumenta su expresión en inflamación (reactante de fase aguda). Forma monomérica: células tubulares. Filtra libre y reabsorción en túbulo proximal. Daño tubular: ↑ concentración urinaria. Incremento a las 2h del daño. Precede 24 h al incremento de Cr. También se eleva en ITU, IRC. De los más estudiados. Útil en predicción de DRA en cirugía cardíaca. Difícil predecir en paciente crítico (inflamación sistémica): <b>No muy útil en sepsis.</b>
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b>	Cistatina C sérica IL-18 urinaria KIM-1 urinaria
<b>DIAGNÓSTICO PRECOZ DE DAÑO RENAL AGUDO</b>	Cistatina C sérica IL-18 urinaria NGAL Glutación-S-transferasa γ-glutación-S-transferasa
<b>PREDICIÓN DE NECESIDAD DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL</b>	NGAL
<b>PREDICIÓN DE MORTALIDAD</b>	N-acetil-β-D-glucosaminidasa KIM-1 urinario IL-18 urinaria

**Tabla 4.** Áreas en las que son de mayor utilidad los biomarcadores más estudiados.

<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b>	Cistatina C sérica IL-18 urinaria KIM-1 urinaria
<b>DIAGNÓSTICO PRECOZ DE DAÑO RENAL AGUDO</b>	Cistatina C sérica IL-18 urinaria NGAL Glutación-S-transferasa γ-glutación-S-transferasa
<b>PREDICIÓN DE NECESIDAD DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL</b>	NGAL
<b>PREDICIÓN DE MORTALIDAD</b>	N-acetil-β-D-glucosaminidasa KIM-1 urinario IL-18 urinaria

La fiabilidad para su uso vendrá otorgada por la capacidad de correlación con el sitio específico de daño, fase de la enfermedad, masa renal funcionante, magnitud y duración del daño. Actualmente, faltan tareas pendientes que hay que realizar en un

futuro próximo para la expansión de su uso en la práctica clínica habitual:

1. Confirmar que la presencia aislada de los biomarcadores de daño renal con función renal preservada es clínicamente relevante. Definir las cifras de los biomarcadores de daño para correlacionarlos con las de creatinina o el gasto urinario.
2. Determinar los mecanismos patogénicos que están involucrados en el desarrollo del daño renal.
3. Definir el valor pronóstico de la combinación de marcadores para conocer si el daño precede al cambio funcional o viceversa, lo que ayudaría a definir mejor las estrategias de tratamiento.
4. Asegurar como la correcta combinación de marcadores podría ayudar en el reconocimiento precoz de la reagudización de la IRC (insuficiencia renal crónica). El papel de estos marcadores en la reagudización de la IRC necesita desarrollarse más para guiar mejor en la actuación a la hora de identificar el daño y los cambios específicos que se producen a nivel renal.
5. Se requerirán estudios multicéntricos en los que se incluyan diferentes estadios de daño renal agudo y conocer como varían las cifras de los biomarcadores según la evolución de la lesión.
6. Definir y confirmar la especificidad y sensibilidad de los biomarcadores de daño y función para situaciones específicas. Conocer la variación en los valores de los biomarcadores en pacientes con diferentes comorbilidades.
7. Establecer las técnicas estándar para la recogida, manipulación y presentación de los fluidos en los que analizar biomarcadores que permitan la adecuada interpretación de los mismos (protocolo estandarizado universal).

8. Establecer el rango normal, así como la variación respecto al mismo.

## Bibliografía

1. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definition and biomarkers of acute renal damage: new perspectives. *Med Intensiva*. 2014 Aug-Sep; 38 (6):376-85. [PubMed](#)
2. Endre ZH. Novel biomarkers of acute kidney injury: time for implementation? *Biomark Med*. 2014 Dec; 8 (10):1185-8. [PubMed](#)
3. Yamashita T, Doi K, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute kidney injury: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014 Dec 19;18 (6):716. [PubMed](#)
4. 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 Nov; 39 (11):2464-9. [PubMed](#)
5. Ribitsch W, Rosenkranz AR. Biomarkers in acute kidney injury: a never ending story? *Crit Care Med*. 2011 Nov; 39 (11):2570-1. [PubMed](#)

## Abreviaturas (orden alfabético)

*Cr*: creatinina sérica; *DRA*: daño renal agudo; *FG*: filtrado glomerular; *FRA* fracaso renal agudo; *HVVC*: hemofiltración veno-venosa continua; *IL-18*: Interleucina-18; *IRC*: insuficiencia renal crónica; *ITU*: infección del tracto urinario; *KIM-1*: Molécula 1 de Lesión Renal, *L-FABP*: Proteína Hepática de unión de Ácidos Grasos; *LPA*: lesión pulmonar aguda; *NGAL*: Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos; *TCDER*: técnicas continuas de depuración extrarrenal; *TnI*: troponina I.

## Correspondencia al autor

María del Rocío Jiménez Tortosa  
[rojitor@hotmail.com](mailto:rojitor@hotmail.com)  
 Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anestesiología y Reanimación.  
 Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Publicado en AnestesiaR el 25 de mayo de 2015

