

Biomarcadores en la injuria renal aguda Biomarkers in acute kidney injury

Zoraida Caridad González-Milán^{1,2} , Sergio Orlando Escalona-González² , Alejandro Jarol Pavón-Rojas² 

¹Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas. ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Zoraida Caridad González-Milán, correo electrónico: zori1971@ltu.sld.cu

Recibido: 17 de octubre de 2019

Aprobado: 23 de enero de 2020

RESUMEN

Fundamento: la injuria renal aguda es un síndrome clínico secundario a múltiples etiologías, que se manifiesta en la pérdida brusca de las funciones renales. La búsqueda constante de biomarcadores para su diagnóstico pretende la detección precoz y actuar en su prevención.

Objetivo: describir biomarcadores de injuria renal aguda, según la bibliografía más actualizada.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica, utilizando como recursos de información los disponibles a través de la red Infomed (PubMed, SciELO, Ebsco y Clinical Key), así como el motor de búsqueda Google Académico. El 81 % de la bibliografía consultada fue de los últimos 5 años y el 64 % de los últimos tres años. Los métodos utilizados fueron análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógico.

Resultados: con el fin de superar las limitaciones de los marcadores tradicionales y lograr un diagnóstico certero y, por consiguiente, un pronóstico menos desfavorable, se han identificado nuevos biomarcadores como: la molécula de injuria renal 1, lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria, interleucina 18, combinación del inhibidor tisular de metaloproteinasa 2 y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7, N-acetil- β -glucosamidasa urinaria, isoforma-3 del intercambiador de Na-H, proteína vinculante de ácidos grasos 1 de tipo hepático, netrina 1, factor de crecimiento de fibroblastos 23 y la glutatión-S-transferasa.

Conclusiones: la injuria renal aguda es una afección frecuente en la actualidad. En la literatura científica existen abundantes artículos sobre el uso de biomarcadores séricos y/o urinarios sensibles y específicos, de gran utilidad para establecer el diagnóstico precoz de la misma.

Palabras clave: INJURIA RENAL AGUDA; BIOMARCADORES; DIAGNÓSTICO.

Descriptor: LESIÓN RENAL AGUDA; BIOMARCADORES; INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA; DIAGNÓSTICO PRECOZ.

ABSTRACT

Background: acute renal injury is a clinical syndrome resulting from multiple etiologies, which becomes evident in the sudden loss of renal functions. The constant search for biomarkers for its diagnosis is aimed at its early detection and prevention.

Objective: to describe biomarkers of acute renal injury, according to the most updated bibliography.

Methods: a bibliographic review was carried out using as information resources the ones available through the Infomed network (PubMed, SciELO, Ebsco and Clinical Key), as well as the Google Academic search engine. 81 % of the consulted bibliography belonged to the last 5 years and 64 % to the last 3 years. The methods used in the study were analysis-synthesis, induction-deduction and historical-logical.

Results: in order to overcome the limitations of traditional markers and achieve an accurate diagnosis, and therefore a less unfavorable prognosis, new biomarkers have been identified such as: the kidney injury molecule 1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin 18, combination of tissue metalloproteinase inhibitor 2 and insulin-like growth factor binding protein 7, urinary N-acetyl- β -glucosamidase, Na-H exchanger isoform-3, liver-type fatty acid binding protein 1, netrin 1, fibroblast growth factor 23 and glutathione S-transferase.



Conclusions: acute renal injury is a common condition today. In the scientific literature there are abundant articles on the use of sensitive and specific serum and/or urinary biomarkers, very useful for establishing the early diagnosis of it.

Keywords: ACUTE RENAL INJURY, BIOMARKERS, DIAGNOSIS.

Descriptors: ACUTE KIDNEY INJURY; BIOMARKERS; BIOMEDICAL RESEARCH; EARLY DIAGNOSIS.

INTRODUCCIÓN

La injuria renal aguda (IRA) se define como la incapacidad instalada abruptamente del riñón para sostener las funciones que le son inherentes, entre ellas (pero no limitadas a éstas), el mantenimiento del ritmo diurético, la depuración de las sustancias tóxicas originadas del metabolismo tisular y la preservación del medio interno. La pérdida aguda de la función renal interfiere con el metabolismo de todos los nutrientes y es la responsable de la aparición de situaciones hipercatabólicas, pro-inflamatorias y pro-oxidativas en el paciente. ⁽¹⁾

La IRA es un problema de relevancia mundial, cuya incidencia real ha sido difícil estimar debido a múltiples factores, como los casos sub-diagnosticados o no reportados, además de las diferencias interregionales o las diferencias en el uso de criterios para el diagnóstico. A pesar de ello, según Raúl Carrillo y colaboradores, se estima que esta enfermedad tiene una incidencia de 2,1 por cada 1 000 habitantes, semejante a la del infarto agudo de miocardio. ^(2,3)

Según Rodríguez Palomares y colaboradores, se ha estimado un crecimiento anual de casos de IRA del 10 % desde 1988. Otras informaciones indican que: la edad avanzada predispone a la IRA, la mortalidad está disminuyendo, aunque sigue siendo elevada y el padecerla favorece el desarrollo de enfermedad renal crónica. La epidemiología también muestra que en las Unidades de Cuidados Intensivos la IRA se asocia con fallo multiorgánico, generalmente secundario a sepsis o fallo hemodinámico de otras causas y que su mortalidad es más elevada que en otros servicios hospitalarios. ⁽⁴⁾

Los criterios diagnósticos actuales de IRA se basan en cambios en la concentración de creatinina sérica o la producción de orina, los cuales reflejan la función renal, como predictores de injuria. No obstante, solo los valores de creatinina durante la evolución aguda de la disfunción renal podrían subestimar el grado de dicha disfunción. ⁽⁵⁾

Actualmente, un incremento de la creatinina sérica es usado como una medida predictora de disminución de la tasa de filtrado glomerular. No obstante, la relación entre estos dos parámetros no es directa y la creatinina sérica solo comienza a elevarse cuando la tasa de filtrado glomerular ha disminuido sustancialmente. ⁽⁶⁾

En general, un biomarcador es cualquier característica capaz de ser medida de forma objetiva y evaluada como indicador de procesos biológicos normales, patológicos, o bien, de las respuestas farmacológicas a un tratamiento. Habitualmente, son

parámetros de laboratorio con utilidad diagnóstica y/o pronóstica en un proceso patológico. ⁽⁷⁾

En la IRA, los biomarcadores constituyen un campo de investigación biomédica de gran actividad, hasta la fecha, se han estudiado en profundidad más de 50 diferentes. Su interés en la IRA es diverso: identificar pacientes en riesgo de padecerla, establecer un pronóstico de supervivencia, estimar la necesidad de tratamiento dialítico, o de prever una evolución hacia la enfermedad renal crónica. ⁽⁷⁾

Debido a la gran amenaza que representa la injuria renal aguda en la actualidad, es necesario realizar una descripción de los biomarcadores de dicha entidad, con el objetivo de realizar acciones encaminadas a su prevención y detección precoz.

Esto, unido a la existencia de una amplia dispersión en la literatura científica de contenidos sobre los biomarcadores de injuria renal aguda, conlleva a la necesidad de realizar una revisión de la bibliografía actualizada al respecto.

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales y revisiones sistemáticas de los últimos años en publicaciones académicas, sin limitación de ámbito geográfico y en los idiomas inglés y español. Para ello se emplearon servicios disponibles desde la red Infomed, específicamente Ebsco, The Cochrane Library, PubMed, Clinical Key, Hinari y SciELO, a través de los cuales se accedieron a las bases de datos: MEDLINE, Academic Search Premier, Medic Latina y Scopus. Se recopilaron varios artículos científicos, donde se hace referencia al empleo de biomarcadores en el diagnóstico de la injuria renal aguda. El 81 % de la bibliografía consultada fue de los últimos 5 años y el 64 % de los últimos 3 años.

DESARROLLO

La estratificación del riesgo en IRA puede ser refinada por el uso de biomarcadores funcionales y de daño y combinaciones de estos, que pueden establecer factores o marcadores de riesgo no necesariamente reflejados. Hasta la fecha, más de 3000 artículos originales han sido publicados sobre descubrimientos de nuevos biomarcadores de IRA en los últimos 10 años. ⁽⁸⁾

La finalidad de los biomarcadores es detectar los primeros episodios de ataque renal. Estos son esencialmente proteínas sintetizadas posteriores al daño renal e indican los diferentes mecanismos de lesión: isquemia, hipoxia, la regeneración celular o la detención del ciclo celular. ⁽⁹⁾ La identificación de fenotipos de IRA, usando estos biomarcadores,

puede ser una forma eficaz de predecir este síndrome.⁽¹⁰⁾

En la literatura especializada estos biomarcadores están altamente recomendados.

Creatinina sérica

La creatinina es un producto final del metabolismo (no puede ser metabolizada ulteriormente). Con fórmula $C_4H_7N_3O$ y peso molecular de 113 D, deriva de la deshidratación no enzimática de la creatina y tiene una tasa de producción constante, dependiente de la masa muscular del sujeto. La creatinina no tiene un valor normal, pero habitualmente se encuentran entre 0,7 y 1,2 mg/dL (62-106 $\mu\text{mol/L}$) con valores ligeramente más bajos en las mujeres que en los hombres.⁽¹¹⁾

La creatinina sérica es un marcador tradicional de función renal; no obstante, esta no se encuentra elevada antes de un 50 % de pérdida de la función renal. Además, su concentración puede estar afectada por muchos otros factores extrarrenales.⁽¹²⁾ Comúnmente las elevaciones significativas no son aparentes hasta 24-48 horas después de iniciada la injuria.⁽¹³⁾

La inconveniencia del uso de los valores de creatinina en la IRA es que no existe relación lineal entre esta y el filtrado glomerular y se necesita un descenso considerable de la tasa de filtración glomerular para que esta se modifique. Además, los valores de creatinina se ven afectados por cambios en la masa muscular, el peso, la edad y otras variables.

La creatinina también tiene una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico temprano de la IRA, esta y otras limitaciones ha provocado que se intensifiquen estudios de investigación con motivo a estandarizar y validar la medición de nuevos biomarcadores, tanto plasmáticos como urinarios, para lograr la mayor precocidad en el diagnóstico de la IRA, pilar fundamental en su terapéutica.

Cistatina C

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular, perteneciente a la superfamilia de inhibidores de la proteasa, que es producida a un ritmo constante en todas las células nucleadas. Esta es libremente filtrada a través de la membrana glomerular y, entonces, es completamente reabsorbida y degradada por el túbulo proximal.⁽¹⁴⁾

La cistatina C sérica es un biomarcador de la función de filtración glomerular, mientras que la cistatina C urinaria es un marcador de la función del túbulo proximal. En varios estudios, un incremento de los niveles séricos de esta proteína pudo detectar IRA más rápidamente que los cambios en los niveles séricos de creatinina.⁽¹⁵⁾

La cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo más precozmente que la creatinina, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica. Esto es debido a que la cistatina C

tiene una vida media más corta y una menor distribución a nivel corporal. La cistatina C correlaciona mejor con el nivel de función renal residual que la creatinina y con el de diuresis, y podría ser útil en la monitorización de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda, sometidos a terapias depurativas continuas.⁽¹⁶⁾

La publicación de un metaanálisis de 46 estudios, que incluían 3703 individuos, ha mostrado la superioridad de la cistatina C sobre la creatinina para calcular el filtrado glomerular. Por un lado, la cistatina se correlacionó significativamente mejor que la creatinina ($r=0,816$ vs. $0,742$) y el área bajo la curva ROC también mostró resultados significativos, mayores con respecto a la cistatina ($0,922$ vs. $0,837$).⁽¹⁷⁾

Molécula de injuria renal 1

La molécula de injuria renal 1 (KIM-1, por sus siglas en inglés), también conocida como receptor celular 1 del virus de la hepatitis A, es una glicoproteína originalmente descubierta usando análisis representacional en un esfuerzo por identificar moléculas sobrerreguladas, después de IRA isquémica, y está presente en la orina en injuria del túbulo proximal renal. Desde su descubrimiento KIM-1 ha emergido como un biomarcador urinario sensible y específico de IRA en la fisiopatología de la enfermedad.⁽¹⁸⁾

La KIM-1 se expresa en la superficie del epitelio tubular de las células renales. Los niveles son indetectables en riñones normales (menor a 1ng/ml), cifras elevadas expresan daño renal en el riñón isquémico. La KIM-1 comienza a incrementarse luego de seis horas de comenzada la isquemia renal y se mantiene elevada por un período de 48 horas postinjuria. Las áreas bajo las curvas ROC de KIM-1 son altamente sensibles y específicas, alcanzando valores de $0,98$.⁽¹⁸⁾

Lei y colaboradores, informan que la KIM-1 es una proteína transmembrana con obvias ventajas con respecto a otros biomarcadores. Se expresa en las células del túbulo contorneado proximal durante los estadios iniciales de isquemia renal o nefrotoxicidad. Estudios han demostrado que, en pacientes con cirrosis hepática, la KIM-1 se incrementa gradualmente y disminuyen los valores de la tasa de filtración glomerular.⁽¹⁹⁾

Un estudio de seis pacientes con necrosis tubular aguda, confirmada por biopsia, demostró por métodos inmuno-histoquímicos niveles elevados de KIM-1 en el tejido epitelial tubular de este grupo de pacientes, comparado con injuria renal de otras etiologías y, a su vez, comparado con pacientes con enfermedad renal crónica ($2,92\pm 0,61$ vs. $0,63\pm 0,17$ vs. $0,72\pm 0,17$), respectivamente, con una $p<0,01$ a favor del grupo de necrosis tubular aguda, con lo que se evidencia que este marcador puede ser de utilidad en el diagnóstico temprano y discriminatorio de injuria renal aguda, secundaria a esta entidad.⁽²⁰⁾

Lipocalcina asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria

Uno de los biomarcadores más opcionados es la lipocalcina, asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria (NGAL, por sus siglas en inglés), la cual es producida principalmente por los neutrófilos y las células del epitelio tubular renal. Es una proteína normalmente presente en diversos tejidos humanos y su expresión está incrementada como una respuesta inmune a inflamación o injuria del epitelio. ⁽²¹⁾

En una persona saludable, NGAL es filtrada del plasma sanguíneo por el glomérulo, cuando esta pasa por los riñones. Entonces, es reabsorbida hacia el plasma en los túbulos. Sin embargo, la inflamación del riñón en la IRA puede causar la expresión de NGAL en la orina, puesto que hay una reducción de la tasa de filtrado glomerular y un incremento en la expresión de esta molécula por el hígado y los pulmones. Esto significa que la acumulación de NGAL en el plasma sanguíneo, con incremento de sus concentraciones en plasma y orina, podría indicar la existencia de IRA. ⁽²²⁾

Un estudio austríaco ⁽²³⁾ mostró que la NGAL tenía una especificidad de 98,4 % (IC de 95 %: 97,0 %-99,3 %) y una sensibilidad de 72 % (IC de 95 %: 44 %-92 %) para el diagnóstico de injuria renal aguda.

En un estudio colombiano, ⁽²⁴⁾ cuyo objetivo fue determinar si la NGAL era un factor temprano de predicción de función retardada del injerto renal, informó que se encontró que el valor de la LAGN urinaria, medido a las 48 horas del trasplante, predecía la función retardada del injerto; al compararlo con el porcentaje de descenso de la creatinina sérica, este detectó con mayor exactitud el riesgo de dicho retardo.

Se cree que la NGAL induce inhibición del crecimiento bacteriano, disminución de la apoptosis y aumento de la proliferación en los túbulos renales, lo cual constituye una posible vía de protección renal. En los estudios en ratones, con isquemia e "injuria" por reperfusión, se encontró que, al administrar NGAL recombinante por vía intraperitoneal, el daño de los tejidos renales y el número de células apoptóticas eran menores, que había un incremento en la proliferación de las células tubulares y el valor de la creatinina sérica era más bajo, hallazgos que sugieren que la NGAL aumenta como reacción a la "injuria" y puede desempeñar un papel importante en la recuperación renal. ⁽²⁵⁾

La combinación de NGAL urinaria con otras variables clínicas permitiría incrementar la precisión, para identificar en forma temprana casos de alto riesgo de progresión a lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal, lo que, a su vez, podría contribuir en reducción de tiempos de ventilación mecánica, estancia en la UCI, morbilidad y mortalidad. ⁽²⁶⁾

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. ⁽²⁷⁾

La IL-18 presenta una alta correlación entre los niveles de pico y aumento de la gravedad de IRA y mortalidad. Se relaciona con una variedad de entornos clínicos, incluyendo la función retardada del injerto, cirugía cardíaca y el síndrome de dificultad respiratoria aguda y en pacientes con y sin enfermedad renal aguda y crónica. El área bajo la curva ROC es de 0,95 con una sensibilidad de 85 % y especificidad del 88 %. ⁽²⁷⁾

La IL-18 es a la vez un mediador y biomarcador en el daño renal agudo y es un excelente prototipo, ya que, además, a diferencia de muchos marcadores biológicos actualmente bajo investigación, la IL-18 ya se puede medir fácilmente usando kits disponibles comercialmente, la prueba es rápida, fiable, precisa y relativamente barata, facilitando de este modo la utilidad clínica a corto plazo. ⁽²⁸⁾

Las concentraciones urinarias de IL-18 marcadamente elevadas se correlacionan con la severidad de la lesión renal aguda (LRA), como también con la mortalidad; sin embargo, no ha demostrado capacidad de predecir el desarrollo a futuro de IRA. En estudios realizados en humanos, con diversas enfermedades renales, las concentraciones urinarias de IL-18 fueron significativamente mayores y tenían sensibilidad y especificidad del 90 % para el diagnóstico temprano, estratificación de riesgo y pronóstico, fundamentalmente para diferenciar la necrosis tubular aguda isquémica de otras formas en comparación con controles sanos y con otras patologías renales, incluyendo infección de vías urinarias, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrítico y azoemia prerrenal. ⁽²⁹⁾

Inhibidor tisular de metaloproteína 2 (TIMP-2) y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7)

TIMP-2 e IGFBP7 son proteínas de detención de la fase G1 del ciclo celular, expresadas en las células tubulares renales durante periodos de estrés celular o injuria. El TIMP-2 inhibe la actividad de las metaloproteinasas de la matriz y exhibe un número de efectos independientes de las metaloproteinasas de la matriz, muchos centrados en la regulación del ciclo celular. La IGFBP7 es una proteína secretada, que es miembro de la superfamilia de las IGFBP, cuya función es regular la biodisponibilidad de factores de crecimiento insulínico mediante fijación directa de baja afinidad. ⁽³⁰⁾

La sobrerregulación de TIMP-2 e IGFBP7 en pacientes con IRA ha sido propuesta para reflejar su función inhibidora de crecimiento, puesto que la detención del ciclo celular es una consecuencia conocida de IRA. Sin embargo, hay mucho que continúa siendo pobremente entendido referente al papel biológico de estas proteínas en IRA, más allá de su utilidad como biomarcadores. Su supuesto rol como inductores de la detención de la fase G1 del ciclo celular en los riñones es aun especulativo, dado que estas proteínas son capaces de inducir una amplia variedad de respuestas celulares.⁽³⁰⁾

La combinación de estos dos 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 ROC 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 creatinina) aumenta sustancialmente con el uso de TIMP-2/IGFBP-7, cuando los valores son > 0,3 (ng/ml)2/1000 y se duplicaron con valores > 2,0 (ng/ml)2/1000.⁽³¹⁾

N-acetil-β-glucosamidasa urinaria

La N-acetil-β-glucosamidasa urinaria es una enzima lisosomal de aproximadamente 140 kDa, producida por los túbulos proximales y distales renales, que no es filtrada por el glomérulo renal. Es un marcador urinario sensible de IRA, puesto que refleja pérdida de la integridad de los lisosomas en las células de los túbulos renales. Es inhibida por la urea, los solventes industriales y los metales pesados.⁽³²⁾

Según Su Hooi Teo y colaboradores,⁽³³⁾ se ha demostrado que los niveles urinarios de esta enzima se encuentran elevados en pacientes que requieren terapia de reemplazo renal en necrosis tubular aguda.

Un estudio realizado en Nicaragua⁽³⁴⁾ informa que, normalmente, en la orina se encuentra una pequeña cantidad de NABG, pero su actividad se incrementa cuando existe daño en las células del epitelio tubular proximal del riñón. NABG ha sido utilizado previamente como marcador de nefrotoxicidad a metales pesados, antibióticos, nefropatía inducida por contraste y daño tubular, debido a urolitiasis o a infecciones de las vías urinarias, tanto en adultos como en niños. La concentración mediana de NABG (mU/mg) en los adolescentes nicaragüenses fue comparable a la reportada por controles sanos (1,5, RIC 1,04-2,2 vs 2,3, RIC 1,9-3,4) y significativamente menor que los valores reportados para pacientes hospitalizados con IRA y pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Otros biomarcadores

El isoforma-3 del intercambiador de Na-H (NH-3) es el transportador de sodio más abundante en el túbulo renal y es responsable de la reabsorción

proximal de hasta 70 % del sodio filtrado y bicarbonato, comienza a afectarse en las primeras horas del ataque renal, lo que hace que sea considerado como altamente sensible.⁽³⁵⁾

La proteína vinculante de ácidos grasos 1 de tipo hepático (FABP1) es una proteína transportadora de ácidos grasos. En el riñón, se expresa en las células del túbulo proximal y se libera a la orina en respuesta a hipoxia, causada por disminución del flujo sanguíneo de los capilares peritubulares. La transferencia de lípidos citotóxicos producidos por la peroxidación de ácidos grasos libres hacia el espacio urinario probablemente reduce sus efectos celulares nocivos. Los niveles de FABP1 urinaria se han visto incrementados, tanto en IRA como en enfermedad renal crónica.⁽¹⁵⁾

La netrina 1 es una molécula neuronal relacionada con la laminina, la cual no es expresada en las células de los epitelios tubulares renales de individuos sanos. Esta molécula se ha encontrado elevada en orina de ratones experimentales sometidos a isquemia-reperfusión, al igual que recientemente se encontró elevación de este biomarcador en orina, luego de cirugía de bypass coronario en pacientes que desarrollaron IRA y esta se elevó incluso dos horas luego del término de la cirugía, precediendo por más de 24 horas la elevación de los niveles plasmáticos de creatinina.⁽³⁵⁾

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 es una hormona derivada de los osteocitos, cuyas funciones son: incrementar la excreción urinaria de fosfato, reduciendo la expresión de cotransportadores de sodio-fosfato, expresados en la superficie apical de las células del túbulo proximal renal y disminuir los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D. La primera evidencia de que los niveles circulantes de FGF23 estaban incrementados en humanos con IRA viene de un reporte de caso de Leaf y colaboradores en 2010. Estudios posteriores confirmaron la inicial observación, incluyendo estudios realizados en niños y adultos que padecían la enfermedad.⁽³⁶⁾

La glutatión-S-transferasa forma parte de la familia de enzimas que juegan un importante papel en la detoxificación, conjugando varios componentes con glutatión reducido. En los eventos de daño de las células epiteliales del túbulo renal, estas enzimas citoplasmáticas son detectables en orina. Un estudio clínico, realizado por Westhuyzen y colaboradores, mostró encontrar frecuentemente en la literatura científica que la GST tuvo excelente poder discriminativo para el diagnóstico de IRA.⁽³⁴⁾

Uno de los mayores retos en la IRA es el diagnóstico temprano, con miras a lograr intervenciones más oportunas y que permitan detener la progresión de la lesión renal; los marcadores convencionales como la creatinina, el BUN, la fracción excretada de sodio y urea, si bien son útiles en el diagnóstico, no tienen la capacidad de detección temprana en la agresión inicial y no muestran el sitio de la lesión renal.⁽³⁵⁾

Por lo que el descubrimiento por la ciencia de biomarcadores, que con mayor exactitud y precocidad diagnostican la injuria renal, ha provocado que se identifique, estratifique el riesgo, así como el pronóstico y el tratamiento adecuado de la IRA. Lográndose el diagnóstico hasta dos horas después de comenzado el daño renal, posibilitando que se asuman estrategias certeras y se siga manteniendo a la injuria renal aguda como una entidad potencialmente reversible.⁽³⁶⁾

CONCLUSIONES

Los biomarcadores en la injuria renal (IRA) aguda constituyen un campo de investigación biomédica de gran actividad, según está evidenciado, al ser

frecuente en la literatura científica encontrar trabajos sobre este tema. La gran utilidad de los biomarcadores para establecer un diagnóstico precoz de esta enfermedad o prever su evolución, una vez instalado el daño, justifican esta prolifera presencia en informes científicos. Tradicionalmente, la evaluación de la función renal se basa en la producción de orina y en los niveles de creatinina sérica, parámetros que presentan diversas limitaciones debido a su baja especificidad en la IRA. En los últimos años han sido estudiados nuevos biomarcadores que presentan una alta especificidad y sensibilidad en la IRA, los que permiten diagnosticarla de manera precoz e, incluso, predecir su etiología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rivas Sierra R. Apoyo Nutricional en la Insuficiencia Renal Aguda. Rev. Cubana Aliment. Nutric. [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 24(2): S161-S169. Disponible en: http://www.revicubalimnut.sld.cu/Vol_24_2_Suplemento_1/ApoyoNutricional_IRA_Vol_24_2_Supl_1.pdf.
2. Carrillo Esper R, Díaz Carrillo MA, Rosales Gutiérrez AO, Pérez Calatayud AA, Meza Márquez JM, Chávez Mendoza CA. Ataque renal. Propuesta de un nuevo concepto. Med. Int. Méx. [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 30: 696-706. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim146i.pdf>.
3. Lluncor J, Cruz Encarnación MJ, Cieza J. Factores asociados a injuria renal aguda en pacientes incidentes de un hospital general de Lima- Perú. Rev. Med. Hered. [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 26(1): 24-30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3380/338038599005.pdf>.
4. Rodríguez Palomares JR, Liaño García F, Tenorio Cañamas MT, de Arriba G. Fracaso renal agudo. Concepto, definición, epidemiología, etiopatogenia y clasificación, manifestaciones clínicas, complicaciones y diagnóstico diferencial. Medicine [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 11(81): 4842-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.06.002>.
5. Cummings JJ, Shaw AD, Shi J, Lopez MG, O'Neal JB, Billings FT. Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. J Thorac. Cardiovasc. Surg. [revista en internet]. 2019 [citado 30 de noviembre 2019]; 157(4): 1554-1555. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.090>.
6. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Van Biesen W. Management of patients at risk of acute kidney injury. Lancet [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 389(10084): 2139-51. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31329-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31329-6).
7. Liaño García F, Rodríguez Palomares JR, Raoch Michaels IV, Tenorio Cañamas MT. Fracaso renal agudo. Factores pronósticos, predisponentes y desencadenantes. Tratamiento y biomarcadores. Medicine [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 11(81): 4852-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.06.003>.
8. McMahon BA, Koyner JL. Risk Stratification for Acute Kidney Injury: Are Biomarkers Enough? Adv. Chronic Kidney Dis. [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 23(3): 167-178. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.03.001>.
9. Chávez Hernández BH, Alcántara Gress TD, Juárez Pichardo JS, Ulibarri Hernández A. Lineamientos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con lesión renal aguda. Revisión basada en evidencia. Rev. Mex. Anest. [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 40(3): 195-206. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma173g.pdf>.
10. Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, Wheeler DS, Manning PB, Chawla LS, et al. Combining Functional and Tubular Damage Biomarkers Improves Diagnostic Precision for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. J Am. Coll. Cardiol. [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 64(25): 2753-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310455/>.
11. Bacallao Mendez RA, Mañalich Comas R, Galvizu Díaz K. Estimación de La función renal. En: Fisiología y exploración funcional renal. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 197-199.
12. Yuan SM. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. Pediat. Neonatol. [revista en internet]. 2019 [citado 30 de noviembre 2019]; 60(1): 3-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.007>.

13. Sutherland SM, Kwiatkowski DM. Acute Kidney Injury in Children. *Adv. Chronic. Kidney Dis.* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 24(6): 380-387. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229169>.
14. Sweetman DU. Neonatal acute kidney injury – Severity and recovery prediction and the role of serum and urinary biomarkers. *Early Human Develop.* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 105: 57–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.006>.
15. Marx D, Metzger J, Pejchinovski M, Bruce Gil R, Frantzi M, Latosinska A, et al. Proteomics and Metabolomics for AKI Diagnosis. *Seminars Nephrol.* [revista en internet]. 2018 [citado 30 de noviembre 2019]; 38(1): 63–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.09.007>.
16. Contreras Alarcón P. La cistatina C como nuevo marcador Del fallo renal [en línea]. Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense; 2017 [citado 30 de noviembre 2019]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PAULA%20CONTRERAS%20ALARCON.pdf>.
17. Cepeda Piorno FJ. Cistatina C como marcador de función renal y riesgo vascular en población general [Tesis Doctoral]. España: Universidad de Oviedo; 2013 [citado 30 de noviembre 2019]. Disponible en: http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/22111/2/TD_javiercepedapiorno.pdf.
18. Sabbisetti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood Kidney Injury Molecule-1 Is a Biomarker of Acute and Chronic Kidney Injury and Predicts Progression to ESRD in Type I Diabetes. *J Am. Soc. Nephrol.* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 25(10): 2177–2186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178434/>.
19. Lei L, Ping Li L, Zeng Z, Xi Um J, Yang X, Zhou C, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci. Rep.* [revista en internet]. 2018 [citado 30 de noviembre 2019]; 8: 7962. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5962573/>.
20. Roldán Giraldo JS, Tovar Arboleda P, Nieto JF. Diagnóstico temprano de injuria renal aguda: nuevos biomarcadores. *Nefrol. Argent.* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 13(2): 93-96 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305109218_DIAGNOSTICO_TEMPRANO_DE_INJURIA_RENAL_AGUDA_NUEVOS_BIOMARCADORES.
21. Niet Ríos JF, Serna Higueta LM, Ocampo Kohn C, Aristizábal Alzate A, Vélez Echeverry C, Vanegas Ruiz JJ, et al. La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos como factor temprano de predicción de la función retardada del injerto renal. *Biomédica* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 36(2): 213-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2703>.
22. Clinch J, Morris E, Radhakrishnan M, Keevil S, Lewis C. The NGAL Test for early diagnosis of acute kidney injury. *Nat. Ins. Heal. Care.* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/mib3/resources/the-ngal-test-for-early-diagnosis-of-acute-kidney-injury-pdf-1763863813573>.
23. Ribitsch W, Schilcher G, Quehenberger F, Pilz S, Portugaller RH, Truschnig Wilders M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) fails as an early predictor of contrast induced nephropathy in chronic kidney disease (ANTI-CI-AKI study). *Sci. Rep.* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 7: 41300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5269674/>.
24. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am. Soc. Nephrol.* [revista en internet]. 2010 [citado 30 de noviembre 2019]; 21(1): 189-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799276/>.
25. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am. J Kidney Dis.* [revista en internet]. 2008 [citado 30 de noviembre 2019]; 52(3): 595-605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.Ajkd.2008.01.020>.
26. Carrillo Esper R, Meza Márquez JM, Nava López JA, Zepeda Mendoza AD, Díaz Carrillo MA, Pérez Calatayud AA. Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria como biomarcador temprano de lesión renal aguda grave en Cuidados Intensivos. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. y Ter. Int.* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 30(1): 10-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti161c.pdf>.
27. 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. Méx.* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 29(5): 513-517. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim135j.pdf>.

28. Terán González JO, Rosales Rodríguez ML, Corral Carrillo MA, Ramírez del Pilar R, M Mejía A, López Alferez R, ET al. Nuevos biomarcadores de daño renal agudo. Rev. Med. Petróleos Mex. [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 37. Disponible en: https://www.academia.edu/37307772/Nuevos_biomarcadores_de_da%C3%B1o_renal_agudo.
29. Guerra de Muñoz M, Álvarez M. Biomarcadores promisorios para la lesión renal aguda. Laborat. Actual [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 44: 34-49. Disponible en: http://abj.org.co/images/revistas/vol_44/Pag.%2034-49%20Biomarcadores%20promisorios%20para%20la%20lesi%C3%B3n%20renal%20aguda.pdf.
30. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. Am. J Kidney Dis. [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 68(1): 19-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921267/>.
31. 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 [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 17(1): R25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057242/>.
32. Chen LX, Koyner JL. Biomarkers in Acute Kidney Injury. Crit Care Clin. [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 31(4): 633-648. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.002>.
33. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 31(3): 331-344. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.10.003>.
34. Ramírez Rubio O, Brooks O, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Parikh CR, et al. Biomarcadores de daño renal temprano en adolescentes nicaragüenses [en línea]. Boston: Escuela de Salud Pública, Universidad de Boston; 2012 [citado 30 de noviembre 2019]. Disponible en: <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/InformeAdolescentes25Junio2012.pdf>.
35. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Fabien A, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies. Ann. Intensive Care [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 6: 48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882312/>.
36. Christov M, Neyra JA, Gupta S, Leaf DE. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho in AKI. Semin. Nephrol. [revista en internet]. 2019 [citado 30 de noviembre 2019]; 39(1): 57-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.005>.

Declaración de autoría

Zoraida Caridad González-Milán

 <https://orcid.org/0000-0002-4092-9389>

Participó en la concepción y diseño del artículo, en la revisión de la literatura actualizada y la elaboración de las versiones original y final.

Sergio Orlando Escalona-González

 <https://orcid.org/0000-0002-4803-0343>

Participó en la concepción y diseño del artículo, en la revisión de la literatura actualizada y la elaboración de las versiones original y final.

Alejandro Jarol Pavón-Rojas

 <https://orcid.org/0000-0002-6391-2184>

Participó en la concepción y diseño del artículo, en la revisión de la literatura actualizada y la elaboración de las versiones original y final.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.