

Carta al Director

Nuevas perspectivas de biomarcadores de insuficiencia renal aguda: papel de la metabolómica



New Perspectives on Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Role of Metabolomics

Sr. Director,

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como una disminución brusca de la capacidad de los riñones para eliminar productos nitrogenados y con frecuencia se acompaña de una disminución de la diuresis¹. La clasificación de RIFLE y AKIN y, más recientemente, la clasificación KDIGO¹ han definido criterios diagnósticos y de gravedad de la IRA. Sin embargo, ninguna de ellas aporta información útil para la detección precoz y la monitorización de la evolución del daño renal agudo².

La elevación de la concentración sérica de creatinina y de urea determinan el diagnóstico de la IRA; sin embargo, estas determinaciones presentan importantes limitaciones para el diagnóstico de IRA. La concentración sérica de creatinina se eleva de forma tardía en el daño renal agudo, mientras que la concentración sérica de urea está influida por otros factores no renales³. Se han descritos otros marcadores de daño renal, como proteínas y péptidos (como la cistatina C, interleucina 18, kidney injury molecule 1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, entre otros)⁴. La mayoría de estos biomarcadores están correlacionados con lesión tubular pero también con otras enfermedades inflamatorias como la sepsis o la enfermedad renal crónica (ERC)⁴, por lo cual pierden utilidad para el diagnóstico específico, la detección precoz y la predicción del pronóstico del daño renal agudo.

En este contexto se ha propuesto el uso de nuevas herramientas para el diagnóstico, pronóstico y monitorización de la IRA, como la proteómica y la metabolómica. Las proteínas constituyen las principales unidades funcionales y estructurales de las células, y sus efectos sobre la función celular se definen por el conjunto de metabolitos que se sintetizan o degradan por la acción enzimática específica de ciertas proteínas. El patrón específico de expresión de las

proteínas (proteoma) y de metabolitos (metaboloma) define el estado biológico del órgano o tejido⁵.

El estudio del proteoma (proteómica) y del metaboloma (metabolómica) se ha propuesto como una herramienta útil para el descubrimiento de biomarcadores diagnósticos y pronósticos de IRA. A diferencia de la proteómica, la metabolómica proporciona información completa sobre los procesos metabólicos de la célula mediante la identificación de los productos de las reacciones metabólicas. La descripción del proteoma (mediante, por ejemplo, espectrometría de masas) y del metaboloma (mediante, por ejemplo, espectroscopía de resonancia magnética) permite la descripción de patrones moleculares que son útiles como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico o de respuesta terapéutica⁵.

En la metabolómica existen 2 enfoques principales: análisis no dirigidos (no supervisados) y análisis dirigidos (supervisados). El análisis dirigido se centra en un conjunto específico de compuestos, que a menudo son similares en estructura y propiedades químicas o se derivan de la misma vía biológica. Por el contrario, los enfoques no dirigidos adoptan un enfoque global al intentar medir de forma no supervisada tantos metabolitos como sea posible y utilizar herramientas estadísticas para identificar aquellos que difieren entre individuos sanos y enfermos^{4,6}. Los enfoques no dirigidos presentan mayor dificultad y de sus resultados pueden derivarse nuevas hipótesis para el diagnóstico de enfermedades *fig. 1*.

En la ERC varios estudios han identificado metabolitos asociados a la progresión de la misma. Se han descrito cambios significativos en el aclaramiento de solutos endógenos urémicos (como p-cresol, indoxyl sulfato y fenilacetilglutamina)⁷ que podrían considerarse señales para la detección temprana de la ERC. El estudio de la utilidad de la metabolómica en la IRA se encuentra todavía en estadios precoces y aún hay muchos aspectos que esclarecer. Se han identificado en pacientes con IRA compuestos relacionados con el metabolismo de xenobióticos (como citocromo P450, arginina y prolina)^{8,9}. Asimismo, en pacientes críticos se ha descrito que la concentración de tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-2 e insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-7 se relaciona con la gravedad y el tiempo de evolución de la IRA^{5,10}.

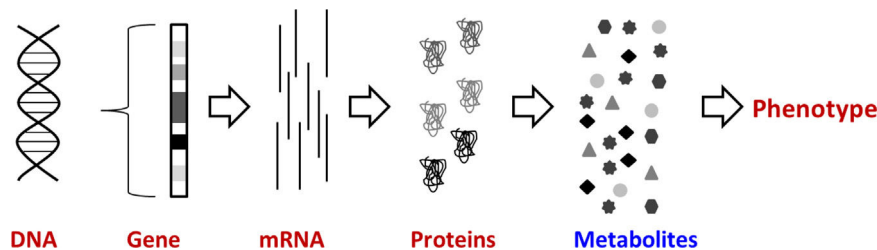


Fig. 1. Ventajas de la metabolómica: cada vez más cerca del fenotipo. DNA: ácido desoxirribonucleico, mRNA: ácido ribonucleico mensajero.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.02.005>

On-line el 1 de marzo de 2025

0211-6995/© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

En resumen, el abordaje tradicional basado en la determinación de la concentración de ciertas moléculas como biomarcadores de IRA presenta importantes limitaciones. Futuros abordajes utilizando técnicas no supervisadas que describan patrones metabólicos que reflejen el estado metabólico de la célula son prometedores para el descubrimiento de biomarcadores útiles para el diagnóstico precoz, el pronóstico y la monitorización de la IRA.

Bibliografía

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012;2:8. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
2. Warnock DG. Towards a definition and classification of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3149–50. <https://journals.lww.com/jasn/toc/2005/11000>.
3. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:222–34.
4. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin Nephrol.* 2018;38:3–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.09.002>
5. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Medicina Intensiva.* 2014;38:376–85. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.09.001>.
6. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:263–9.
7. Rhee EP, Clish CB, Wenger J, Roy J, Elmariah S, Pierce KA, et al. Metabolomics of chronic kidney disease progression: A case-control analysis in the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol.* 2016;43:366–74. <http://dx.doi.org/10.1159/000446484>
8. Chen C, Zhang P, Bao G, Fang Y, Chen W. Discovery of potential biomarkers in acute kidney injury by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q/TOF-MS). *Int Urol Nephrol.* 2021;53:2635–43.
9. Chen C, Zhang P, Bao G, Fang Y, Chen W. Discovery of potential biomarkers in acute kidney injury by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q/TOF-MS). *Int Urol Nephrol.* 2021;53:2635–43.
10. Saito R, Hirayama A, Akiba A, Kamei Y, Kato Y, Ikeda S, et al. Urinary metabolome analyses of patients with acute kidney injury using capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Metabolites.* 2021;11:671.

Jessy Korina Peña-Esparragoza ^{a,*}, José Ángel Lorente ^b, José Luis Izquierdo^c y Judith Martins ^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, España

^c ICTS Bioimagen Complutense, Universidad Complutense de Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: korinapena@gmail.com (J.K. Peña-Esparragoza).