

Biomarcadores en enfermedad renal diabética: 10 respuestas que un nefrólogo debe conocer

Beatriz Fernández-Fernández, Alberto Ortiz

IIS-Fundación Jiménez Díaz. Departamento de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid
Red de Investigación Renal (REDINREN). Instituto Carlos III-FEDER. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):1-7

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La enfermedad renal diabética (ERD) continúa siendo una de las primeras causas de muerte y de necesidad de diálisis en la población mundial. A pesar de ello, los procedimientos de diagnóstico son poco específicos y en ocasiones obsoletos, y no representan el global de la población diabética y sus particularidades. En los últimos años ha surgido la necesidad de hallar nuevos marcadores más específicos y sensibles para diagnosticar y predecir la evolución de la ERD, inicialmente con el uso de biomarcadores simples y posteriormente mediante paneles de biomarcadores o determinación genética. El desarrollo de la biología de sistemas, con análisis de marcadores proteómicos y metabolómicos en orina, ha sido crucial para el desarrollo de ensayos clínicos. Recientemente, el primer ensayo clínico europeo realizado con un marcador proteómico ha demostrado la asociación entre el clasificador de proteómica urinaria CKD273 y el incremento en la progresión a microalbuminuria, lo que abre la puerta a la incorporación de la biología de sistemas a la nueva definición de la enfermedad renal crónica en el diagnóstico precoz y tratamiento dirigido de la enfermedad renal.

Palabras clave: Biomarcadores. Enfermedad renal diabética. Proteómica. Biología de sistemas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las causas de muerte que más ha aumentado en la población mundial según el estudio Global Burden of Disease. Es una de las enfermedades con peor rendimiento en términos de años de vida perdidos entre los años 2007 y 2017, y además, probablemente, se convertirá en la segunda causa más frecuente de muerte, tras la enfermedad de Alzheimer, en España antes de fin de siglo¹. A pesar de estas cifras alarmantes, continuamos manteniendo biomarcadores de diagnóstico y pronóstico antiguos que no representan la diversidad de la población con enfermedad renal diabética (ERD) crónica.

En esta revisión pretendemos que el nefrólogo clínico se familiarice con los nuevos biomarcadores que están apareciendo en el contexto de la ERD, así como con la biología de sistemas y su posible uso para diagnosticar y tratar la enfermedad mediante

la formulación y resolución de 10 preguntas relacionadas con los biomarcadores en ERD.

1. ¿Cómo definimos la enfermedad renal crónica?
2. ¿Por qué surge la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores? ¿Existe un «punto ciego» en la enfermedad renal crónica?
3. ¿Qué es un biomarcador? ¿Qué biomarcadores han aparecido en los últimos años para la ERD?
4. ¿Qué es la biología de sistemas? ¿Para qué se utiliza?
5. ¿Qué es la metabolómica?
6. ¿Qué es la proteómica?
7. ¿Se utilizan biomarcadores proteómicos en la práctica clínica?
8. ¿Qué es el marcador CKD273?
9. ¿Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con biomarcadores?
10. ¿Cuál es el futuro de los biomarcadores?

¿CÓMO DEFINIMOS LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

Para comenzar esta revisión, el primer paso para poner en contexto los nuevos biomarcadores es aclarar el concepto de enfermedad renal crónica (ERC).

Como lo define el consenso internacional descrito en las guías KDIGO 2012, la ERC engloba el conjunto de anomalías de la estructura o la función renal, presentes durante más de 3 meses,

Correspondencia: Beatriz Fernández-Fernández

Fundación Jiménez Díaz.

Avenida de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid
bfernandez@fjd.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

y conlleva implicaciones para la salud². Los criterios que definen esta anomalía incluyen el descenso del filtrado glomerular estimado (FGe < 60 ml/min/1,73 m²), albuminuria patológica (≥ 30 mg/24 h; proporción de albúmina y creatinina en la orina [UACR, *urine albumin-to-creatinine ratio*] ≥ 30 mg/g), anomalías del sedimento urinario o alteraciones iónicas, tubulares, histológicas o detectadas por técnicas de diagnóstico por la imagen, o historia de trasplante renal³.

Estos límites, tanto en albuminuria como en el FGe, proceden del riesgo de desarrollar progresión de enfermedad renal crónica y muerte prematura de causa cardiovascular o de cualquier causa². La albuminuria patológica es, por tanto, el factor determinante de la evolución hacia la enfermedad renal avanzada y el aumento progresivo de UACR se asocia con un aumento exponencial de la mortalidad, sobre todo de la mortalidad cardiovascular, que cuando UACR > 300 mg/g y FGe < 30 ml/min/1,73 m² es 5 veces superior a la mortalidad en individuos sanos².

Aun cuando el FGe es normal, se diagnostica ERC cuando existen anomalías en cualquiera de los parámetros descritos anteriormente (sedimento urinario, alteraciones histológicas o albuminuria). De hecho, se puede diagnosticar ERC en pacientes con FGe normal y sin albuminuria patológica siempre que existan alteraciones tubulares, genéticas, de imagen (p. ej., la enfermedad poliquística autosómica dominante) o histológicas (p. ej., la enfermedad de Fabry, producida por depósito de glucolípidos en el podocito y la célula endotelial renal)³. Por tanto, aunque los consensos sobre ERC actuales indican la derivación de pacientes a atención especializada en nefrología con UACR > 300 mg/g o FGe < 30 ml/min/1,73 m², puede existir, en ocasiones, lesión orgánica avanzada antes de llegar a este punto y sería necesario diagnosticar y tratar con anterioridad a aquellos pacientes que puedan ser candidatos a tratamientos óptimos que retrasen la evolución de la enfermedad renal⁴.

Respecto a la ERD, según los datos del registro USRDS en el año 2018, el 53% de pacientes con ERC eran diabéticos. Es más, el 35% de los pacientes que mueren por ERC anualmente, según el Global Burden of Disease, y más del 25% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo en España están diagnosticados de ERD⁵.

¿POR QUÉ SURGE LA NECESIDAD DE ENCONTRAR NUEVOS BIOMARCADORES? ¿EXISTE UN «PUNTO CIEGO» EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

En los últimos años, la aparición de nuevos tratamientos, como inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) o agonistas de receptores de GLP1 (arGLP1), ha propiciado un cambio en el paradigma de la ERD, ya que ofrecen múltiples beneficios tanto respecto a la progresión de la ERC y muerte cardiovascular y global como de mejora del control glucémico, de la diabetes e, incluso, de la presión arterial y el peso^{6,7}. A pesar de esto, aún se observa un porcentaje de pacientes que progresan hasta la enfermedad renal terminal, con una probabilidad acumulada de progresión a enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), que, en el caso del ensayo clínico CREDENCE con canagliflozina asociada con tra-

tamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina, es de alrededor del 15%. Esto plantea la necesidad de métodos diagnósticos más potentes, que nos permitan diagnosticar (y tratar) la ERD antes de que la albuminuria sea patológica y que el FGe descienda^{8,9}.

Consideremos, pues, que existe un «punto ciego» en la ERC, en el cual inicialmente el nefrólogo no tiene posibilidad de evaluar la lesión renal, aunque esta ya se está produciendo, ya que todavía no se han alcanzado los dinteles diagnósticos de albuminuria (el punto de corte de 30 mg/g es 6 veces más alto que los valores de albuminuria fisiológica en personas sanas) o FGe (el valor de 60 ml/min/1,73 m² implica que se ha perdido más de la mitad de la masa renal funcionante). La prueba de este concepto se encuentra en la poliquistosis autosómica dominante (PKD) en la que se diagnostica ERC mediante diagnóstico genético o de imagen décadas antes de que se cumplan criterios diagnósticos de FGe o UACR. Esto permite iniciar el tratamiento precoz sobre los quistes, retrasar el aumento del volumen de estos y conservar la función renal desde antes de que descienda el FGe¹⁰. Así pues, la necesidad de diagnóstico temprano se justifica por la instauración de seguimiento y tratamiento precoz, con la mejor opción disponible. Las modernas técnicas de biología de sistemas, como genómica, proteómica o metabolómica, pueden permitir identificar biomarcadores más precoces, que eventualmente pasen a formar parte de los criterios diagnósticos de ERC y que permitan diagnosticar la ERC de años a décadas antes que con los actuales criterios basados en albuminuria o FGe¹¹.

¿QUÉ ES UN BIOMARCADOR? ¿QUÉ BIOMARCADORES HAN APARECIDO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS PARA LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA?

Un biomarcador es un indicador fiable y medible de la existencia o del riesgo de contraer una enfermedad, que permite diagnosticar o controlar una patología o su tratamiento, y debe ser idealmente no invasivo, fácilmente medible y con resultados reproducibles¹². El proceso desde el descubrimiento hasta la utilización comercial de un biomarcador pasa por distintas fases antes de su uso en la práctica clínica: descubrimiento, cualificación, verificación, optimización mediante ensayos de investigación, validación clínica y comercialización¹².

Como sabemos, la creatinina plasmática que se utiliza con frecuencia no es el biomarcador ideal, pues varía con múltiples factores, como la edad, estado nutricional, dieta, estado de hidratación, medicaciones administradas y otros. Estas limitaciones en el uso de la creatinina plasmática, así como de las fórmulas habituales para estimar el filtrado glomerular (MDRD, CKD-EPI), han propiciado la búsqueda de biomarcadores más precisos de ERC, así como de lesión de distintos puntos de nefrona, frecuentemente relacionados con inflamación y fibrosis¹³.

La mayor parte de biomarcadores que se han estudiado con intención diagnóstica en insuficiencia renal aguda y ERC, como cistatina C, lipocalina asociada con la gelatinasa neutrófila (NGAL) o molécula de la lesión renal 1 (KIM-1), continúan aún sin estar incorporados en los protocolos habituales de laborato-

rio en pacientes con ERD¹⁴. KIM-1 es un receptor de superficie de célula epitelial y célula linfocítica y mielocítica, además de receptor *scavenger* para lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada y fosfatidilserina que se encuentra sobreexpresado en el túbulo proximal lesionado en ERC y FRA. KIM-1 urinaria está aumentada en pacientes con ERD con macroalbuminuria, pero no mejora la predicción de mortalidad o la gravedad de la enfermedad renal, por lo que carece de interés práctico¹⁵. NGAL se expresa en el riñón en respuesta a lesión tisular, pero sus niveles en orina tampoco predicen eventos renales en población con ERD¹⁵. Otros biomarcadores prometedores, como calprotectina, al igual que los anteriores, no han mostrado capacidad para diagnosticar eventos renales¹⁶.

¿QUÉ ES LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS? ¿PARA QUÉ SE UTILIZA?

Ninguno de los marcadores comentados en el apartado anterior está, en general, disponible en la práctica clínica habitual por su falta de validación y porque, además, no existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hayan demostrado un cambio en la toma de decisiones tras analizar los resultados de estos marcadores.

El paradigma del cambio se encuentra actualmente en la biología de sistemas que, mediante paneles de biomarcadores, refleja mejor la complejidad de las enfermedades: un biomarcador único *per se* no sería capaz de distinguir entre 2 grupos de pacientes, pero la suma de múltiples biomarcadores en una imagen tridimensional describiría mejor las 2 poblaciones, lo que permitiría así distinguir las diferencias entre ellas¹⁷. Varios consorcios innovadores tratan de identificar biomarcadores que prevean los riesgos de desarrollar complicaciones crónicas micro- y macrovasculares de la diabetes mellitus (DM), utilizando bases de datos de genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica¹⁸.

Aunque los marcadores genéticos se encuentran fuera del ámbito de esta revisión, la ERD se relaciona con polimorfismos de nucleótidos y agrupamiento de genes familiares. Los estudios de genómica GWAS (*genome-wide association study*) han identificado 16 variantes genéticas que predisponen a ERD. Varias de ellas son variantes del gen del colágeno de tipo IV COL4A3, relacionado con la membrana basal glomerular y cuyas mutaciones causan el síndrome de Alport¹⁹.

El consorcio Surrogate Markers for Micro- and Macrovascular Hard Endpoints for Innovative Diabetes Tools (SUMMIT) estudió 207 biomarcadores asociados con diferentes procesos fisiopatológicos considerados relevantes en ERD, tras realizarse un análisis eficiente con Luminex y espectrometría de masas. Se redujo el número de biomarcadores relevantes hasta 7 biomarcadores con una correlación fuerte entre ellos y que eran capaces de predecir la evolución a ERD. Estos marcadores fueron KIM-1, el ratio dimetilarginina simétrica/dimetilarginina asimétrica (SDMA/ADMA), β_2 -microglobulina (B_2M), α_1 -antitripsina, C16-acilcarnitina, FGF-21 y uracilo¹⁸. Tras ello, se analizaron combinaciones específicas más pequeñas ($n \leq 5$) de biomarcadores seleccionados utilizando 657 muestras de sangre de di-

versos registros y estudios, tras lo cual se determinó que existía asociación con descenso del FGe con 12 biomarcadores combinados y, en este caso, KIM-1 y B_2M en sangre resultaron los 2 únicos biomarcadores que predijeron el descenso del FGe más allá de la predicción basada en parámetros clínicos²⁰.

El consorcio SYSKID, que estudia biología de sistemas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal, identificó mediante biología de sistemas 9 biomarcadores que predicen el riesgo de progresión de la enfermedad renal²¹. Estos 9 marcadores se midieron en 1.765 pacientes pertenecientes a sendos ECA, en los cuales la variabilidad interanual de pérdida de FGe que pudo ser explicada por los biomarcadores con R^2 fue: el 15% para pacientes con FGe normal (≥ 60 ml/min/1,73 m²) y el 34% para pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m², aumentando hasta R^2 del 35 y el 64%, respectivamente, cuando se sumaba la predicción clínica al uso de nuevos biomarcadores, y mejoraba la evaluación pronóstica del paciente comparado con el uso únicamente de la predicción clínica (R^2 : 20 y 31%, respectivamente, para FGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² o < 60 ml/min/1,73 m²)²².

Por tanto, la utilización de grandes bases de datos y de la biología de sistemas permite identificar biomarcadores que, en combinación con la situación clínica, pueden predecir el pronóstico de la ERD. Sin embargo, hasta ahora solo hemos descrito la utilización de la biología de sistemas para identificar biomarcadores individuales o pequeños grupos de biomarcadores.

¿QUÉ ES LA METABOLÓMICA?

La metabolómica es el estudio de los niveles de cientos o miles de pequeñas moléculas intermedias y productos del metabolismo (metabolitos). Se trata del estudio sistemático de la huella química que cada proceso celular deja tras de sí al producirse, dejando perfiles metabólicos. El metaboloma representa el juego completo de metabolitos en una célula, es decir, el producto final de cualquier proceso celular. Las técnicas de metabolómica más usadas son la resonancia magnética (RM) de ¹H o ¹³C con gas o cromatografía líquida^{23,24}.

La metabolómica ha permitido discriminar distintos estadios de ERC²⁵. Álvarez Llamas et al. caracterizaron el metaboloma en orina de 15 pacientes con ERC y 15 controles sanos, y validaron los resultados en 16 pacientes adicionales con ERC y 15 controles sanos mediante monitorización de cromatografía líquida triple-cuádruple espectrofotometría de masas. Identificaron 7 metabolitos urinarios que diferían entre pacientes con ERC y sanos, tanto diabéticos como no diabéticos²⁶. La cohorte Finn-Diane demostró en 52 diabéticos de tipo 1 normoalbuminúricos la aparición de marcadores metabólicos, como acil-carnitina, acilglicina y metabolitos del triptófano alrededor de 5 años antes de que desarrollaran albuminuria macroscópica y pudieron diferenciar pacientes que progresaron a albuminuria patológica de aquellos que permanecieron normoalbuminúricos con una exactitud del 75% y una precisión del 73%²⁷.

Otro estudio con espectroscopía por RM caracterizó 227 metabolitos en suero de 926 pacientes diabéticos y 4.838 no diabé-

ticos de 4 cohortes independientes e identificó 142 metabolitos que se correlacionaron con el FGe en análisis ajustado. Aminoácidos como glicina y fenilalanina y metabolitos como citrato y glicerol se asociaron negativamente con el FGe, mientras que alanina, valina y piruvato se asociaron positivamente con diabetes y negativamente con la ausencia de diabetes²⁸.

Estos estudios iniciales y la investigación en potenciales marcadores metabolómicos de complicaciones de la diabetes podrán, en el futuro, mejorar la capacidad de predicción y prevención de la enfermedad renal diabética. No obstante, actualmente no existen ensayos clínicos validados que utilicen como biomarcador el análisis metabolómico en pacientes diabéticos.

¿QUÉ ES LA PROTEÓMICA?

La proteómica es el estudio de las proteínas a gran escala, que permite identificar y cuantificar cientos o miles de proteínas o péptidos, y su variación a través del tiempo o en condiciones de salud o enfermedad^{29,30}.

Los 24.000 genes que componen el genoma permiten generar entre 500.000 y 1.000.000 de proteínas o péptidos diferentes mediante procesos de empalme alternativo o *splicing* alternativo, que permite obtener a partir de un transcrito primario de ARNm o pre-ARNm distintas isoformas de ARNm y proteínas, y de modificaciones postranscripcionales, como la modificación enzimática de las proteínas. Los análisis proteómicos se basan en técnicas de espectrofotometría de masas o tecnología de aptámeros para obtener una huella peptídica (*peptide mass fingerprint*) en muestras de sangre o de orina³¹.

Existen distintas técnicas de espectrometría de masas. En la ERC, la técnica de electroforesis capilar ligada con espectrometría de masas (CE/MS) ha mostrado la mejor correlación en los distintos estudios en orina³². Esta técnica separa las proteínas urinarias y los péptidos en un capilar con campos de alto voltaje ligado a la espectrometría de masas, lo que determina la masa molecular y la cantidad de cada proteína³³. En el caso del riñón, el glomérulo filtra en condiciones normales proteínas de bajo peso molecular presentes en la orina en pequeñas cantidades, junto a proteínas secretadas por los túbulos. Cuando se produce enfermedad renal, inicialmente existen cambios moleculares en las proteínas que podrían ser detectadas posteriormente en la orina mediante pruebas no invasivas basadas en proteómica/peptidómica³³.

¿SE UTILIZAN BIOMARCADORES PROTEÓMICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

La plataforma SOMAscan permite descubrir biomarcadores por tecnología de aptámeros (cadenas cortas de ADN que son únicas y están dirigidas directamente a proteínas diana), capaz de medir en volúmenes de tan solo 15 µl de suero o plasma cientos de proteínas, con el 5% de coeficiente de variación medio. Esta técnica se ha mostrado de utilidad en estudios previos en pacientes con ERC no diabética y con ERD^{34,35}. En la ERD, esta técnica de análisis proteómico ha revelado 194 moléculas infla-

matorias circulantes en 3 cohortes independientes de pacientes con DM1 y DM2 en las que se hallaron 17 proteínas, miembros de la superfamilia del receptor factor de necrosis tumoral (FNT), que los investigadores denominaron KRIS (*kidney risk inflammatory signature*) y que asociaron con riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal en 10 años. En la mayor parte de estas proteínas KRIS, al menos la mitad de la predicción de la pendiente de descenso del FGe fue independiente de la albuminuria, tanto en la cohorte de descubrimiento en DM1 (35-79%) como en la cohorte de validación en DM2 (55-72%). Las proteínas KRIS contribuirían, pues, al proceso inflamatorio subyacente en la enfermedad renal terminal en ambos tipos de diabetes y podrían tener implicaciones a nivel pronóstico y terapéutico para medir la respuesta al tratamiento en la ERD³⁵.

Sin embargo, el marcador proteómico urinario CKD273 es actualmente el único biomarcador renal que ha conseguido una carta de apoyo para su uso por la FDA norteamericana y, además, está validado en población con enfermedad renal³⁶.

¿QUÉ ES EL MARCADOR CKD273?

El biomarcador CKD273 es un grupo de 273 péptidos urinarios identificados mediante la técnica proteómica electroforesis capilar-espectrofotometría de masas (CE/MS). La mayor parte de los péptidos son productos de degradación del colágeno, cuya concentración urinaria baja en la ERC, incluida la ERD. La interpretación es que CKD273 puede proporcionar información acerca de la fisiopatología de la enfermedad renal: la disminución de péptidos del colágeno urinarios en la ERC presumiblemente refleja la disminución de la degradación de la matriz extracelular que causa la acumulación de matriz extracelular y la fibrosis renal^{32,37}. Estudios longitudinales iniciales con muestras recogidas durante más de 10 años mostraron que CKD273 se modificaba entre 1 y 2 años antes de que se desarrollara albuminuria patológica y entre 3 y 45 años antes de que apareciera macroalbuminuria en pacientes diabéticos. Es más, en estos pacientes el tratamiento con irbesartán durante 2 años mejoró el patrón de CKD273³⁸. El análisis de 86 muestras (45 casos y 41 controles) de 3 laboratorios europeos mostró coeficientes de correlación de 0,991 a 0,904²⁹. Además, no se requieren condiciones especiales de recogida de la orina, lo que tiene sentido: son los productos de degradación finales, que han permanecido en la vejiga urinaria durante horas a 37 °C, por lo que CKD273 se modifica poco por condiciones de recogida o transporte. Posteriormente se analizaron los datos de CKD273 en el estudio PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease), que tenía como objetivo la evaluación del riesgo renal temprano³⁹. CKD273 predijo el desarrollo de microalbuminuria hasta con 5 años de antelación con un área bajo la curva (ABC) de 0,93⁴⁰. Por tanto, se demostró que CKD273 era un buen marcador para evaluar tanto pronóstico, como progresión y gravedad de la ERC⁴¹. Otro estudio de predicción de respuesta de la albuminuria en relación con el tratamiento con espironolactona en pacientes con DM2 e hipertensión arterial mostró una reducción de la UACR en comparación con placebo del 50% y, cuanto mayores fueron los valores basales de CKD273, mayor fue también la reducción de la albuminuria en el grupo de espironolactona, pero no en el grupo placebo⁴². Además, subcla-

sificadores de CKD273 de diferentes categorías de FGe son superiores a la UACR para predecir una rápida progresión en pacientes con FGe > 60 ml/min/m², alcanzando la significación estadística cuando se trataba de FGe > 80 ml/min/1,73 m², incluso en pacientes sin albuminuria patológica⁴³; es decir, CKD273 predice pérdida rápida de FGe en pacientes que no cumplen los criterios actuales para ser calificados de pacientes con ERC.

En otra cohorte multicéntrica de 522 pacientes con seguimiento y análisis proteómico, CKD273 demostró mejor predicción del riesgo de rápida progresión (ABC: 0,831) que FGe y albuminuria (ABC: 0,758)⁴⁴.

Estos resultados sugieren que el análisis proteómico podría mejorar de forma considerable la detección temprana de ERC y permitir el inicio de tratamientos específicos en estadios iniciales que pudieran frenar los procesos fisiopatológicos que desencadenan la ERD.

¿SE HAN REALIZADO ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA) CON BIOMARCADORES?

Resumiendo los datos previos, CKD273 se desarrolló como un marcador que diferenciaba pacientes con ERC de aquellos sanos, pero además precede y predice el deterioro de la función renal y el desarrollo y progresión de la albuminuria, así como la respuesta a espironolactona^{39,41,43,45}. Por tanto, la siguiente cuestión que debe abordarse sería si, al utilizar el marcador CKD273 como marcador clínico en la toma de decisiones, mejoraría el pronóstico de los pacientes.

El ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico PRIORITY (RCT NCT02040441), realizado en 15 centros europeos, utilizó el clasificador CKD273 para identificar a pacientes con DM normoalbuminúricos con alto riesgo de progresión a microalbuminuria. Tenía como objetivo probar la hipótesis de que una identificación temprana y la instauración de tratamiento de los pacientes de alto riesgo con espironolactona podría mejorar el pronóstico. La variable principal de estudio fue el desarrollo de microalbuminuria y las variables secundarias fueron el descenso en la incidencia de microalbuminuria con espironolactona y la asociación entre el CKD273 y el deterioro de la función renal medido por FGe^{46,47}.

Del total de 1.777 participantes normoalbuminúricos, un valor de CKD273 mayor de 0,154 identificó a 218 (12,3%) pacientes como de alto riesgo de desarrollar albuminuria. Los pacientes de alto riesgo eran, predominantemente, varones, tenían mayor duración de DM, un FGe menor y un UACR mayor, aunque todavía dentro de lo que se considera normoalbuminuria, que los de bajo riesgo ($p < 0,02$). En análisis multivariable, FGe, sexo, el logaritmo de UACR y el uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina determinaron el grupo de alto riesgo de CKD273⁴⁸.

En el seguimiento, 61 pacientes (28%) de los pacientes de alto riesgo y 139 pacientes (9%) de los bajo riesgo (*hazard ratio* [HR]: 2,48, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,80-3,42; $p < 0,0001$) progresaron a microalbuminuria y en 48 (26%) de los 184 pacientes de alto riesgo y en 119 (8%) de los 1.423

pacientes de bajo riesgo (HR: 3,50; IC del 95%: 2,50-4,90) se deterioró la función renal y descendió el FGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m².

De los pacientes en que se deterioró la función renal sobre la basal, perdieron más del 30% del FGe 42 (19%) pacientes de alto riesgo y 62 (4%) pacientes de bajo riesgo (HR: 5,15; IC del 95%: 3,41-7,76; $p < 0,0001$, tras ajustar por FGe basal y UACR).

Un total de 209 pacientes de alto riesgo entraron en el ensayo clínico aleatorizado, recibieron espironolactona, 25 mg al día, o placebo (cohorte de ensayo), y se siguieron durante 2,5 años⁴⁷. Desafortunadamente, el número final de pacientes aleatorizados estuvo por debajo del tamaño muestral calculado inicialmente. En el análisis por intención de tratar desarrollaron albuminuria 26 (25%) de los 102 pacientes tratados con espironolactona y 35 (33%) de los 107 asignados a placebo (HR: 0,81; IC del 95%: 0,49-1,34; $p = 0,41$). Se observó hipotensión en el 13% (13/102 pacientes) tratados con espironolactona y en el 4% (4/107 pacientes) de los tratados con placebo. Un paciente falleció por muerte cardiovascular en el grupo placebo y otro paciente en el grupo de espironolactona, este último debido a un proceso neoplásico.

Por tanto, CKD273 identificó a pacientes con mayor riesgo de progresión a microalbuminuria en este ensayo clínico. Aunque el tratamiento con espironolactona no fue capaz de frenar la progresión a microalbuminuria, el estudio no tuvo poder suficiente para detectar diferencias⁴⁷.

¿CUÁL ES EL FUTURO DE LOS BIOMARCADORES?

Tras demostrar que los estudios a pequeña escala con biomarcadores únicos, así como la valoración por conjuntos de biomarcadores que precisan algoritmos complejos y combinaciones de clasificadores, no han sido capaces de mostrar reproducibilidad en distintas cohortes clínicas³³, la aparición de la biología de sistemas y específicamente de ensayos clínicos destinados a afinar el diagnóstico precoz y el uso de fármacos nefroprotectores⁴⁷ ha cambiado el paradigma de los nuevos biomarcadores en ERD. Así, CKD273 ha demostrado su capacidad para predecir progresión de ERD en un ensayo clínico controlado, está en uso clínico en Alemania y ha recibido una carta de apoyo de la Food and Drug Administration estadounidense. En el futuro es posible que se incorpore este u otros grupos de biomarcadores para mejorar la capacidad de la albuminuria y el FGe para el diagnóstico precoz de la estratificación de riesgo y el tratamiento precoz de la ERD. La albuminuria y el FGe son marcadores antiguos, tardíos y poco específicos. Nos dirigimos hacia una nueva definición de ERC, en la cual se incorporarán nuevos criterios diagnósticos, como nuevos biomarcadores capaces de predecir el desarrollo futuro de lo que conocemos ahora como ERC, la rápida progresión o la muerte prematura.

Conflicto de intereses

Los Dres. Beatriz Fernández-Fernández y Alberto Ortiz Arduán declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La enfermedad renal diabética continúa siendo una de las causas de muerte que más se han incrementado a pesar de los nuevos tratamientos para la diabetes.
2. A pesar de sus deficiencias, las determinaciones de albuminuria y las fórmulas de filtrado glomerular estimado se utilizan de rutina para estratificar a los individuos tanto en los ensayos clínicos como en la práctica médica diaria.
3. Se han descrito múltiples biomarcadores individuales, pero no se utilizan de rutina en la práctica clínica.
4. Las aproximaciones «multimarcador», como son los paneles de biomarcadores o la huella peptídica, son prometedoras y pueden demostrar en ensayos clínicos su apoyo a la toma de decisiones clínicas con el objetivo de mejorar la evolución de los pacientes con enfermedad renal diabética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandez-Fernandez B, Sanchez-Niño MD, Ortiz A. Working towards novel albuminuria endpoints in chronic kidney disease. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2019;7:80-2.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3.
3. Perez-Gomez MV, Bartsch L-A, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin Kidney J.* 2019;12:258-61.
4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34:243-62.
5. GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Abate GA, Abate D, Abay KH, Abbafati SM, Abbasi C, Abbastabar N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1736-88.
6. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a call of attention to nephrologists. *J Clin Med.* 2020;9:947.
7. Ramos AM, Fernández-Fernández B, Pérez-Gómez MV, Carriazo Julio SM, Sanchez-Niño MD, Sanz A, et al. Design and optimization strategies for the development of new drugs that treat chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15:101-15.
8. Fernandez-Fernandez B, Fernandez-Prado R, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF, Porrini E, et al. Canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation and study of diabetic nephropathy with atrasentan: what was learned about the treatment of diabetic kidney disease with canagliflozin and atrasentan? *Clin Kidney J.* 2019;12:313-21.
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306.
10. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1930-42.
11. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ramos AM, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A. Clinical proteomics in kidney disease as an exponential technology: heading towards the disruptive phase. *Clin Kidney J.* 2017;10:188-91.
12. BEST (Biomarkers, Endpoints, and Other Tools) Resource [Internet] - PubMed Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010052/> (acceso: 15 de junio de 2020).
13. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2018;61:996-1011.
14. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sánchez MS, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Kidney Injury marker 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in chronic kidney disease. *Nephron.* 2017;136:263-7.
15. Satirapoj B, Pooluea P, Nata N, Supasyndh O. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: A prospective cohort study. *J. Diabetes Complications.* 2019;33: 675-81.
16. Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1255-62.
17. Schanstra JP, Mischak H. Proteomic urinary biomarker approach in renal disease: from discovery to implementation. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:713-25.
18. Home | test Available online: <https://www.imi-summit.eu/> (acceso: 15 de junio de 2020).
19. Salem RM, Todd JN, Sandholm N, Cole JB, Chen WM, Andrews D, et al. Genome-wide association study of diabetic kidney disease highlights biology involved in glomerular basement membrane collagen. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:2000-16.
20. Colombo M, Looker HC, Farran B, Hess S, Groop L, Palmer CNA, et al. Serum kidney injury molecule 1 and β 2-microglobulin perform as

- well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62:156-68.
21. Looker HC, Colombo M, Hess S, Brosnan MJ, Farran B, Dalton RN, et al. Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;88:888-96.
 22. Mayer G, Heerspink HJL, Aschauer C, Heinzl A, Heinze G, Kainz A, et al. Systems biology-derived biomarkers to predict progression of renal function decline in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:391-7.
 23. Xiao JF, Zhou B, Resson HW. Metabolite identification and quantitation in LC-MS/MS-based metabolomics. *TrAC - Trends Anal Chem*. 2012;32:1-14.
 24. Griffin JL, Vidal-Puig A. Current challenges in metabolomics for diabetes research: A vital functional genomic tool or just a ploy for gaining funding? *Physiol Genomics*. 2008;34:1-5.
 25. Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases. *Metabolites*. 2019;9:34.
 26. Posada-Ayala M, Zubiri I, Martin-Lorenzo M, Sanz-Maroto A, Moleiro D, Gonzalez-Calero L, et al. Identification of a urine metabolomic signature in patients with advanced-stage chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;85:103-11.
 27. van der Kloet FM, Tempels FWA, Ismail N, van der Heijden R, Kasper PT, Rojas-Cherto M, et al. Discovery of early-stage biomarkers for diabetic kidney disease using ms-based metabolomics (FinnDiane study). *Metabolomics*. 2012;8:109-19.
 28. Barrios C, Zierer J, Würtz P, Haller T, Metspalu A, Gieger C, et al. Circulating metabolic biomarkers of renal function in diabetic and non-diabetic populations. *Sci Rep*. 2018;8:15249.
 29. Mischak H, Vlahou A, Ioannidis JPA. Technical aspects and inter-laboratory variability in native peptide profiling: the CE-MS experience. *Clin Biochem*. 2013;46:432-43.
 30. Neuhoff N, Kaiser T, Wittke S, Krebs R, Pitt A, Burchard A, et al. Mass spectrometry for the detection of differentially expressed proteins: a comparison of surface-enhanced laser desorption/ionization and capillary electrophoresis/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2004;18:149-56.
 31. Coon JJ, Zürbig P, Dakna M, Dominiczak AF, Decramer S, Fliser D, et al. CE-MS analysis of the human urinary proteome for biomarker discovery and disease diagnostics. *Proteomics. Clin Appl*. 2008;2:964.
 32. Good DM, Zürbig P, Argilés A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9:2424-37.
 33. Pontillo C, Mischak H. Urinary peptide-based classifier CKD273: towards clinical application in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2017;10:192-201.
 34. Gold L, Ayers D, Bertino J, Bock C, Bock A, Brody EN, et al. Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PLoS One*. 2010;5:e15004.
 35. Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, Smiles A, Md Dom ZI, Wilson JM, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. *Nat Med*. 2019;25:805-13.
 36. Mischak H, Hail M. Biomarker Letter of Support (<https://www.fda.gov/media/98846/download>).
 37. Maahs DM, Siwy J, Argiles A, Cerna M, Delles C, Dominiczak AF, et al. Urinary collagen fragments are significantly altered in diabetes: a link to pathophysiology. *PLoS One*. 2010;5:e13051.
 38. Andersen S, Mischak H, Zürbig P, Parving HH, Rossing P. Urinary proteome analysis enables assessment of renoprotective treatment in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *BMC Nephrol*. 2010;11:29.
 39. Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, Mischak H, Zürbig P, Bakker SJL, et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2013;56:259-67.
 40. Zürbig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2012;61:3304-13.
 41. Argiles A, Siwy J, Duranton F, Gayraud N, Dakna M, Lundin U, et al. CKD273, a new proteomics classifier assessing CKD and its prognosis. *PLoS One*. 2013;8:e62837.
 42. Lindhardt M, Persson F, Oxlund C, Jacobsen IA, Zürbig P, Mischak H, et al. Predicting albuminuria response to spironolactone treatment with urinary proteomics in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:296-303.
 43. Rodríguez-Ortiz ME, Pontillo C, Rodríguez M, Zürbig P, Mischak H, Ortiz A. Novel Urinary biomarkers for improved prediction of progressive eGFR loss in early chronic kidney disease stages and in high risk individuals without chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2018;8:15940.
 44. Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, Argiles A, Bakker SJL, Beige J, et al. Diagnosis and prediction of CKD progression by assessment of urinary peptides. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1999-2010.
 45. Brem AS, Morris DJ, Gong R. Aldosterone-induced fibrosis in the kidney: questions and controversies. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:471-9.
 46. Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, Bakker SJL, Beige J, Boucek P, et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1563-70.
 47. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:301-12.
 48. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Beige J, Beulens JWJ, Birkenfeld AL, et al. Characteristics of high- and low-risk individuals in the PRIORITY study: urinary proteomics and mineralocorticoid receptor antagonism for prevention of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35:1375-82.