



Biomarcadores en enfermedad renal crónica

Catarina Munguía-Miranda,^a
José Ramón Paniagua-Sierra^a

Biomarkers in Chronic Kidney Disease

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública. La clasificación de la ERC por KDOQI y KDIGO, y los informes rutinarios de la estimación de la tasa de filtración glomerular (eTFG), han dado lugar a una mayor frecuencia en el diagnóstico de ERC. Es importante la identificación de los pacientes con ERC y alto riesgo de progresión de la enfermedad y del desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV).

En la práctica clínica, la proteinuria es el marcador más sensible de la progresión de la ERC, especialmente cuando se combina con eTFG, pero, aun con ello, tienen limitaciones. Por lo tanto, se requiere del uso de otros biomarcadores tempranos y sensibles. Actualmente se tienen identificados biomarcadores prometedores para la detección de la progresión de la ERC y de su morbilidad y mortalidad por ECV asociada. Estos son biomarcadores sensibles de la función renal, de los procesos fisiopatológicos subyacentes y/o del riesgo cardiovascular.

Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem. The classification of CKD by KDOQI and KDIGO and routine reports of the estimation of the glomerular filtration rate (eGFR), have resulted in a higher frequency in the diagnosis of CKD. Identification of CKD subjects and high risk of disease progression and cardiovascular disease (CVD) development is important. In clinical practice, proteinuria is the most sensitive marker of the progression of CKD, especially when combined with eGFR, but these have limitations. Therefore, the use of other early and sensitive biomarkers is required. Promising biomarkers are now being identified for the detection of CKD progression and its associated CVD morbidity and mortality. These are sensitive biomarkers of renal function, underlying pathophysiological processes and/or cardiovascular risk.

Palabras clave

Biomarcadores
Insuficiencia renal crónica
Enfermedades cardiovasculares

Keywords

Biomarkers
Renal insufficiency, chronic
Cardiovascular diseases

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Ramón Paniagua Sierra
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 21371
Correo electrónico: jrpaniguas@gmail.com

Recibido: 23/03/2017

Aceptado: 30/03/2017

Antecedentes

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de 60 mL/min por 1.73 m² y daño renal por 3 meses o más. El daño renal se refiere a anomalías anatómicas documentadas por biopsia o estudios de imagen, alteraciones en el sedimento urinario o proteinuria. La clasificación actual de la ERC es la establecida por la organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). En esta clasificación se mantiene como criterio principal, la estadiación basada en la TFG establecida en las guías KDOQI, pero se adicionó como criterio la albuminuria, reconociendo su valor como factor de riesgo independiente de la TFG, pero a la vez complementario de ella en la predicción de desenlaces clínicos, incluyendo la progresión de la enfermedad renal crónica, la enfermedad renal terminal (ERET), la lesión renal aguda (AKI), la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular.

De la descripción anterior, se puede comprender que los marcadores más importantes de daño renal y predictores de mayor daño, así como de complicaciones y mortalidad son la TFG y la albuminuria. Por esta razón, es que se ha enfatizado el estudio de metodologías sensibles, de fácil aplicación clínica y económicas para su medición.

Cistatina C

La medición de la función renal es un procedimiento clínico importante y común. Su uso rutinario crece rápidamente debido al aumento de la incidencia de ERC en todo el mundo, resultado del envejecimiento de la población y del aumento de la incidencia de la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial. La medición más común de la función renal es la TFG, evaluada a través de la depuración renal de creatinina endógena, pero el estándar de oro es la depuración de moléculas exógenas, como la inulina o compuestos radiomarcados como Cr-EDTA. Sin embargo, estos métodos solo son apropiados en investigación o en contextos clínicos altamente especializados, ya que consumen mucho tiempo, son caros y requieren equipo especial.¹

Desde hace tiempo, se han propuesto proteínas de pequeño peso molecular como marcadores de la TFG, ya que normalmente se filtran libremente a través de la membrana glomerular normal. En un riñón que funciona normalmente, estas proteínas de pequeño peso molecular deben ser completamente reabsorbidas y degradadas por las células tubulares proximales.²

La cistatina C es una proteína no glucosilada, con peso molecular de 13.3 kDa, constituida por una sola

cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular. Pertenece a la familia 2 de la superfamilia de los inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, de los cuales la cistatina C es el inhibidor endógeno de cisteína proteasa más importante. Es filtrada libremente por el glomérulo y no parece ser secretada por los túbulos renales.³

La cistatina C sérica se ha propuesto como una alternativa al uso de la creatinina como marcador de la TFG. Existen estudios que muestran que la cistatina C sérica tiene una mayor correlación con la medición de TFG en comparación con la creatinina sérica. Asimismo, se han desarrollado ecuaciones para la estimación de la TFG a partir de la concentración sérica de cistatina C.^{4,5,6}

Las evidencias sugieren que la cistatina C, además de ser un biomarcador útil para estimar la función renal, puede ser el método de elección entre una amplia gama de situaciones clínicas, que van desde la vigilancia de la TFG en diabéticos hasta la evaluación de la lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos.⁷

La cistatina C también predice resultados, su concentración tiene una importante asociación con la mortalidad a través de la medición de la TFG.⁸ En estudios en adultos mayores, la cistatina C demostró ser un buen predictor de efectos adversos cardiovasculares y no cardiovasculares. Estos hallazgos también se han reproducido en la población general y la TFG estimada a través de la cistatina C ha proporcionado consistentemente una asociación más fuerte con los resultados, comparada con las ecuaciones basadas en la estimación de la tasa de filtración glomerular (eTFG) medida a través de Cr sérica.⁹ En este sentido, Hoek *et al.*¹⁰ describieron una ecuación simple obtenida a partir de la concentración sérica de cistatina C para estimar la función renal residual en los pacientes en hemodiálisis (HD) y en diálisis peritoneal (DP) que es más exacta y precisa que la ecuación de MDRD, y que es de suma utilidad cuando la recolección de orina de 24 horas no es posible o es difícil de llevarse a cabo en condiciones idóneas.

Albuminuria

En la actualidad, está bien establecido que los niveles altos de albuminuria preceden y predicen una tasa rápida de disminución de la función renal y un mayor riesgo de ERET y de enfermedad cardiovascular en diversas condiciones fisiopatológicas, como diabetes, hipertensión y enfermedades glomerulares

primarias. El umbral de relación albúmina-creatinina (RAC) > 30 mg/g para definir el daño renal se ha validado como un factor de riesgo para eventos adversos en diferentes poblaciones. En los pacientes con alto riesgo para enfermedad renal crónica, la RAC > 30 mg/g ha demostrado ser un factor de riesgo de muerte cardiovascular (CV), mortalidad de todas las causas, progresión de la enfermedad renal, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica.^{11,12}

La tasa de excreción de albúmina (TEA) se determina en colecciones de orina de 24 horas. Los aumentos deben ser confirmados en al menos dos de tres muestras, en un período de 3 a 6 meses. La microalbuminuria, o nefropatía incipiente, se define como una TEA de 30-300 mg/24 h. Los valores correspondientes que definen la microalbuminuria en una muestra de orina son TEA > 30 mg/24 h o una RAC de 30-300 mg/g (0.3-3mg/mmol). Valores más altos indican macroalbuminuria, también llamada nefropatía clínica.⁹

Los niveles más altos de albuminuria predicen un mayor riesgo de ERET. Los individuos con una eTFG ≥ 60 ml/min por 1.73 m² y una RAC ≥ 300 mg/g, tienen un riesgo de ERET de 18 a 67 veces mayor que los individuos sin albuminuria. Un modelo de predicción del riesgo de ERET a 2 años en individuos con ERC incluye albúmina urinaria, además de edad, género, eTFG, albúmina sérica y otras sustancias químicas. De hecho, la albuminuria es el predictor más potente de la progresión del daño renal, incluso más que la propia creatinina.¹²

Los mecanismos por los cuales el aumento de la albuminuria causa o acelera el daño renal implican múltiples vías que finalmente culminan en el daño tubulointersticial. Bajo condiciones fisiológicas normales, la pequeña cantidad de albúmina que se filtra por los glomérulos es eficientemente reabsorbida en los tubuli. Sin embargo, en condiciones de aumento de la pérdida de albúmina glomerular, los tubuli están expuestos a mayores concentraciones de albúmina. La exposición de los tubuli a una sobrecarga de albúmina desencadena un efecto tóxico y una respuesta inflamatoria. La absorción de altas concentraciones de albúmina ejerce efectos citotóxicos en las células tubulares proximal y distal activando una amplia gama de vías de señalización intracelular. La activación de estas vías de señalización, a su vez, induce la liberación de sustancias inflamatorias, vasoactivas y fibróticas, causando daño intersticial, disfunción tubulointersticial, fibrosis y daño irreversible en los riñones. Además de la propia albúmina, las sustancias unidas a ella (ácidos grasos libres), otras proteínas (complemento) y la albúmina glicada, también pueden actuar como estímulos profibróticos y proinflamatorios y agravar el daño tubular.^{13,14}

Proteína C reactiva

La proteína C-reactiva (PCR) es la prueba más comúnmente utilizada en la práctica clínica para evaluar, diagnosticar y pronosticar inflamación. Pertenece a la familia de proteínas de la pentraxina y muestra un aumento de sus concentraciones de 1000 veces o más, durante la aparición de una lesión, inflamación o muerte de tejido. Su vida media plasmática es de aproximadamente 19 horas y su concentración es constante en todas las condiciones. Es la proteína de fase aguda que se describió primero, su respuesta precisa y la facilidad del estudio, la han convertido en un excelente marcador de inflamación.^{15,16}

La PCR se produce en muchos órganos, particularmente en el hígado, en respuesta a la interleucina 6 (IL-6). Los productos de monocitos activados en las células Hep 3B inducen la producción de amiloide A de suero humano y PCR. También se produce en concentraciones muy bajas en células no hepáticas como neuronas, placas ateroscleróticas, monocitos, células de Kupffer y linfocitos; las células epiteliales del tracto respiratorio y del riñón también pueden producirla bajo ciertas condiciones, lo mismo que las células musculares lisas de las arterias coronarias, tras la estimulación a través de citoquinas inflamatorias.¹⁷

La PCR es un reactante de fase aguda y es un buen marcador de inflamación sistémica en la población general y en pacientes con ERC, en quienes también parece ser un marcador de riesgo para la pérdida de función renal. El mecanismo de esta relación no es claro, sin embargo, su asociación con el peso corporal y el incremento de la depuración de creatinina, es un hallazgo que sugiere que los procesos inflamatorios tempranos relacionados con el aumento de la masa grasa corporal, pueden predisponer al desarrollo de hiperfiltración glomerular y pérdida de la función renal.^{18,19}

En sujetos con ERC la prevalencia de inflamación es alta y su origen es múltiple, se asocia con la raza, factores genéticos y dietéticos, procedimiento de diálisis, disminución de la función renal, sobrecarga de volumen, comorbilidad y eventos clínicos intercurrentes, lo que se refleja en niveles elevados de PCR y otras citoquinas proinflamatorias. Aproximadamente, entre el 30-50% de pacientes no dializados, en hemodiálisis (HD) y en diálisis peritoneal (DP) tienen evidencia serológica de respuesta inflamatoria activa con incremento en las concentraciones séricas de PCR.²⁰

La inflamación persistente y el estrés oxidativo comienzan tempranamente en el proceso de deterioro de la función renal. De hecho, la enfermedad renal se asocia con elevación de la PCR de bajo grado, aún entre los pacientes con enfermedad renal moderada. Los leucocitos polimorfonucleares periféricos parecen ser un mediador clave de la inflamación y del estrés

oxidativo en estos pacientes, en quienes se ha documentado incremento de los niveles de PCR antes del inicio y durante la diálisis. Dado que la inflamación crónica es un fenómeno común en dichas poblaciones, el papel de la PCR como mediador aterosclerótico e indicador pronóstico, es un área de gran interés en la nefrología.²¹

El incremento de las concentraciones de PCR predice mortalidad total y mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC, así como en aquellos con ERET tratados con HD o DP. Asimismo, la inflamación persistente, predice la mortalidad en pacientes en DP y las elevadas concentraciones de PCR observadas después de una sesión de HD se asocian con hipertrofia cardiaca y mayor riesgo de mortalidad.^{20,21}

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PNs) son una familia de hormonas vaso peptídicas que tienen un importante papel en la regulación de la presión arterial (PA) y del volumen, a través de efectos directos sobre el riñón y la vasculatura sistémica. Actualmente se tienen caracterizado tres PNs diferentes: A (PN atrial), B (PNB) y C (PNC). El PNB se sintetiza como una proteína precursora de aminoácidos y sufre una modificación intracelular transformándose en una prohormona (proPNB) de 108 aminoácidos, la cual es secretada desde el ventrículo izquierdo en respuesta al aumento de la tensión sobre la pared miocárdica. Al liberarse en la circulación, el proPNB se fragmenta en dos porciones, el PNB biológicamente activo de 32 aminoácidos, que representa el fragmento C-terminal y el fragmento biológicamente inactivo de 76-aminoácidos (NT pro-PNB), el cuál presenta las siguientes ventajas respecto al PNB: vida media más larga, valores plasmáticos superiores y mayor estabilidad.^{22,23,24}

En general, los PNs desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la presión arterial y del volumen intravascular. El control de la PA se logra mediante la regulación de tono, causado por un efecto relajante directo sobre las células del músculo liso vascular; también ayudan a la regulación de la PA al suprimir el Sistema renina-angiotensina-aldosterona y al reducir el tono simpático e inhibir la secreción de endotelina-1, cuyo efecto es vasoconstrictor. Su participación en la regulación del volumen intravascular, se encuentra relacionada con el balance de líquidos y electrolitos en el riñón y a través de la mediación de sus efectos directos sobre la permeabilidad del endotelio vascular. En el riñón, la inhibición de la reabsorción de sodio en las nefronas proximales y distales, produce diuresis y natriuresis, lo que condiciona disminución del volumen intravascular y con ello de la

PA. El PNB aumenta el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la optimización de la función renal.²⁵

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con ERC. La hipertrofia de ventrículo izquierdo es la alteración cardiovascular más frecuente. Los PNs predicen disfunción cardiaca. En pacientes con ERC, sus concentraciones plasmáticas se encuentran incrementadas, lo que correlaciona con la tasa de filtración glomerular estimada. Los mecanismos involucrados son disminución del aclaramiento renal y la respuesta homeostática compensatoria del corazón ante la falla de la función renal.^{26,27}

En población general, el PNB proporciona información pronóstica. En pacientes no urémicos, es un marcador diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha e insuficiencia cardiaca y en pacientes en diálisis, es un potencial marcador pronóstico de mortalidad cardiovascular.^{23,28,29}

Factor de necrosis tumoral alfa

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) es una citoquina proinflamatoria, producida predominantemente por células activas del sistema inmune: monocitos, macrófagos, células asesinas naturales y linfocitos B y T. El FNT-alfa se une a los receptores presentes en todas las células del cuerpo, excepto en los glóbulos rojos. Las condiciones que inducen la producción de FNT-alfa son inflamación, fiebre y sepsis. La activación de los monocitos por endotoxinas como lipopolisacáridos, enterotoxinas, productos bacterianos, anticuerpos contra monocitos y productos de complemento, resultan en un pico de FNT-alfa. La activación de linfocitos por estímulos antigénicos o mitogénicos también genera la producción de FNT-alfa.^{30,31,32}

El FNT-alfa inicialmente conocido como inductor de la apoptosis y la caquexia de las células tumorales, se considera ahora un mediador central de una amplia gama de actividades biológicas que incluyen la proliferación, muerte y diferenciación celular; inducción de inflamación y modulación inmune. EL FNT-alfa genera respuestas biológicas a través de la interacción con dos receptores de superficie celular: FNTR1 y FNTR2.³³

El FNT-alfa desempeña un importante papel en las enfermedades inflamatorias renales como nefritis lúpica, glomerulonefritis asociada al anticuerpo citoplasmático anti-neutrófilos (ANCA) y el rechazo al aloinjerto renal; también desempeña las actividades inmunorreguladoras que se requieren para mantener la homeostasis inmunológica. Estas funciones biológicas complejas están orquestadas por sus dos receptores. El FNTR2 que promueve la infiltración de leucocitos

y la lesión tisular en modelos animales de glomerulonefritis mediada por complejos inmunes y, por otra parte, el FNTR1 que desempeña la función inmunoreguladora en un modelo de lupus murino con una deficiencia del receptor, lo que conduce a graves síntomas autoinmunes.³⁴

El FNT-alfa es una citoquina pleiotrópica que también se eleva en estados inflamatorios crónicos como la hipertensión y la diabetes. En modelos experimentales se demostró que la expresión renal de mRNA de FNT-alfa es significativamente mayor en ratas diabéticas en comparación con ratas normales. Asimismo, existe una asociación directa y significativa entre FNT-alfa sérico y la excreción de proteínas urinarias en pacientes diabéticos con función renal normal y en aquellos con microalbuminuria, así como en sujetos con nefropatía y enfermedad renal manifiesta, en quienes las concentraciones de FNT-alfa se incrementan a medida que progresa la nefropatía diabética.³⁵

Por otra parte, los niveles elevados de FNT-alfa disminuyen la presión arterial, mientras que los aumentos moderados se asocian con aumento de la retención de cloruro de sodio e hipertensión. La explicación de estos efectos no es clara, pero se considera que podría deberse simplemente a diferentes concentraciones de FNT-alfa en el riñón, al estado fisiológico del sujeto o al tipo de estímulo que inicia la respuesta inflamatoria. El FNT-alfa altera la hemodinámica renal y el transporte de la nefrona, afectando la actividad y la expresión de los transportadores. También media el daño del órgano estimulando la infiltración de la célula y su muerte.³⁶

En la uremia, el deterioro de la función renal puede ser uno de los factores más importantes asociados con el aumento de la actividad del FNT-alfa. De hecho, en pacientes con diferentes grados de daño renal se ha demostrado correlación entre la función renal, FNT-alfa y sus receptores solubles. En modelos animales también se ha demostrado que la disminución de la función renal afecta el aclaramiento de FNT-alfa.³⁷

El FNT-alfa es la citoquina clave para mediar la disfunción endotelial y la calcificación vascular *in vitro*. Este último efecto del FNT-alfa podría ser un posible eslabón de la asociación entre inflamación, desnutrición y la calcificación valvular cardiaca, recientemente documentada en pacientes en diálisis peritoneal.³⁸

Interleucina 6 (IL-6)

Aunque un número importante de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, la IL-6 es una molécula particularmente interesante ya que tiene efectos pro y antiinflamatorios. El sistema IL-6 pro-

mueve eventos inflamatorios a través de la activación y proliferación de linfocitos, diferenciación de células B, reclutamiento de leucocitos e inducción de una proteína de respuesta de fase aguda en el hígado. La IL-6 (22 a 27 kD) es producida por numerosos tipos de células inmunes, incluyendo monocitos, células mesoteliales, fibroblastos, adipocitos y linfocitos, usualmente en respuesta a estímulos fisiológicos, tales como TNF-alfa, IL-1b, endotoxinas bacterianas, ejercicio físico y estrés oxidativo. EL papel antiinflamatorio de la IL-6 es crucial en las respuestas inflamatorias agudas locales y sistémicas. Este efecto se logra controlando el nivel de citocinas proinflamatorias, ya que la actividades antiinflamatorias mediada por IL-6 no pueden ser compensadas por IL-10 u otros miembros de la familia de la IL-6.³⁹

Mientras que la mayoría de las citoquinas funcionan a través de mecanismos paracrinolautocrinol, los principales efectos de la IL-6 son una consecuencia de su concentración en la circulación y pueden tener lugar en diferentes sitios, aún lejos de su origen. Debido a que la síntesis hepática de la PCR está regulada en gran medida por la IL-6, no es de extrañar que la actividad de estas citoquinas se encuentre marcadamente presente en los pacientes con ERC.³⁷

Las causas de los niveles plasmáticos elevados de IL-6 en pacientes con ERET son muchas y muy variadas. El síndrome urémico, per se, es la causa más importante, lo que es atribuido a que los pacientes con ERC tienen una menor excreción urinaria de receptores de IL-6. De hecho, el deterioro de la función renal se asocia con aumento significativo de los niveles séricos de citoquinas, pues se ha encontrado una fuerte correlación positiva entre estas, sus receptores solubles y la depuración de creatinina, en pacientes no dializados con grados variables de ERC.⁴⁰

Por otra parte, existe asociación significativa entre la presión arterial y los niveles plasmáticos de IL-6. Sobre la base de estas observaciones y la alta prevalencia de hipertensión documentada en pacientes con ERET, se considera que el control inadecuado de la presión arterial es otro factor que causa niveles elevados de IL-6. Asimismo, como algunos genes codificantes de citoquinas, también se expresan en adipocitos, se considera que el tejido adiposo puede generar hasta un 20% de las concentraciones sistémicas de IL-6 y dado que la obesidad se asocia con resistencia a la insulina, no es sorprendente que haya una asociación inversa entre la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de IL-6.^{37,41}

El procedimiento de diálisis, per se, representa un estímulo adicional para la respuesta inflamatoria de los pacientes con ERET. De hecho, tanto la HD como la DP generan un aumento en la expresión de RNAm de IL-6 en células mononucleares e incre-

mento de los niveles plasmáticos de IL-6. Asimismo, se han propuesto otros factores relacionados con la HD como mecanismos para la generación de IL-6 e incremento de su efecto inflamatorio, específicamente el uso de membranas bioincompatibles y el tipo de soluciones utilizadas.^{38,42}

El nivel plasmático de IL-6 correlaciona con aumento de la mortalidad y con malos resultados en pacientes con ERET. Actualmente se sabe que los niveles circulantes de IL-6 están aumentados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y que los efectos locales y sistémicos de las citocinas proinflamatorias pueden tener un papel importante en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca crónica. El incremento de las concentraciones de IL-6 y PCR es dinámico y se produce cuando existe descompensación de la insuficiencia cardíaca. Es posible que la ICC contribuya al desgaste energético, a mantener niveles elevados de IL-6 y generar mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con ERET.⁴³

Troponina

Las troponinas cardíacas son proteínas reguladoras que controlan la interacción actina-miosina mediada por calcio. El complejo troponina consta de 3 subunidades: troponina T, que se une a la tropomiosina y facilita la contracción; troponina I, que se une a la actina e inhibe las interacciones actina-miosina y la troponina C, que se une a los iones de calcio. Las secuencias de aminoácidos de las isoformas esqueléticas y cardíacas de troponina T cardíaca (cTnT) y troponina I (cTnI) son diferentes y, por lo tanto, detectables mediante ensayos basados en anticuerpos monoclonales. La troponina C no se usa clínicamente, porque tanto el músculo cardíaco como el músculo liso comparten las isoformas de troponina C. La liberación de troponina cardíaca desde el miocito al torrente sanguíneo puede deberse a daño celular reversible o irreversible.^{44,45}

Los pacientes con ERET han demostrado tener troponinas elevadas durante mucho tiempo, en ausencia de isquemia miocárdica aguda, por lo tanto, se considera un umbral más alto de sus niveles para el diagnóstico de síndrome coronario agudo. El aumento de las concentraciones de troponina entre estos pacientes, en ausencia de sospecha clínica de isquemia, puede ser tan alto como de 53%, y se produce como resultado de la existencia de pequeñas áreas de necrosis miocárdica clínicamente silenciosas, aunque también pueden ser producidas por otras causas, como el aumento de la masa ventricular izquierda y la disminución de su excreción renal. El efecto de la depuración renal sobre las concentraciones circulantes de troponina es incierto, algunos estudios sugieren que los niveles de

cTnT, son comúnmente más elevados en pacientes asintomáticos con ERET que los niveles de cTnI. Los posibles mecanismos para tales elevaciones incluyen la absorción de cTnI en la membrana dializante que confiere un mayor aclaramiento, la degradación de la molécula lábil de cTnI, la glucosilación avanzada de cTnT que produce un aclaramiento reducido de la misma o las toxinas urémicas que causan cambios conformacionales en la región del epítope y alteran la interacción con los anticuerpos.^{46,47,48}

Algunos estudios demuestran que existe una fuerte implicación pronóstica de niveles elevados de troponina en pacientes cardiológicos y con ERC. Se ha demostrado que las cTnT y cTnI elevadas son predictivas de un mayor riesgo de mortalidad y de eventos de enfermedad cardiovascular. Recientemente se estableció que la combinación de niveles altos de cTnT y proteína C reactiva se asocian con un mayor riesgo de muerte. En términos generales, las troponinas cardíacas han ayudado a detectar y diagnosticar el síndrome coronario agudo. En pacientes con ERC, su valor es claro.^{49,50}

Osteoprotegerina

La osteoprotegerina (OPG) es miembro de la superfamilia del receptor TNF-alfa. Es una glucoproteína que regula la función de importantes órganos mediante la inhibición de la interacción entre el receptor activador del ligando del factor nuclear kappa (RANKL) y su receptor RANK. Además de su papel clave en la regulación de la resorción ósea, el sistema OPG/RANKL/RANK está involucrado en la patogénesis de la disfunción endotelial, inflamación y calcificación vascular. La OPG es producida por un importante número de tejidos, incluyendo arterias principales. Es expresada considerablemente en placas ateroscleróticas y en células de músculo liso vascular. Su producción y expresión se encuentra regulada por varias citoquinas inflamatorias.⁵¹

La inflamación y la disfunción endotelial pueden ser de especial interés en el contexto de la uremia, ya que la inflamación es un factor de riesgo significativo para eventos cardiovasculares y mortalidad, en población general y en pacientes con ERC. La inflamación tiene un papel importante en la producción de OPG y en la progresión de la arterioesclerosis y sus complicaciones. Asimismo, la disfunción endotelial, también relacionada con la inflamación, es un evento patológico precoz en la aterosclerosis. La relación entre las concentraciones de OPG en suero y la disfunción endotelial está demostrada en pacientes diabéticos tipo 2, lo que sugiere que el aumento de los niveles de OPG en ERC resulta de su síntesis osteoblástica en las paredes de los vasos, lo que genera calcificación

vascular, inflamación sistémica y disfunción endotelial local.⁵²

En los pacientes con ERC, el aumento de los niveles de OPG se asocia con el grado de enfermedad renal, efecto atribuido a su pobre eliminación. Recientemente se demostró que los niveles elevados de OPG se relacionan de forma independiente con el rápido deterioro de la función renal y el desarrollo de ERC en una cohorte de mujeres de edad avanzada en etapas I-III CKD, lo que sugiere la existencia de un mecanismo que relaciona las concentraciones de OPG

con mortalidad.⁵³ Estudios recientes demuestran que el aumento de los niveles de OPG predicen mortalidad de todas las causas y particularmente de origen cardiovascular, en pacientes dializados y con trasplante renal.⁵⁴

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-A meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007;40(5-6):383-91.
2. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.
3. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?. *Clin Chem.* 2002;48(5):699-707.
4. Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35:63-99.
5. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6.
6. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP *et al.* Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(12):1664-86.
7. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(4):387-94.
8. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C *et al.* Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):237-46.
9. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* 2015;4(1):57-73.
10. Hoek FJ, Korevaar JC, Friedo W, Dekker FW, Boeschoten EW, Raymond T *et al.* Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1633-38.
11. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.* 2011;80(8):806-21.
12. Fried LF, Lewis J. Albuminuria is not an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The Con View. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(6):1089-93.
13. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort T. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(6):1079-88.
14. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):2974-84.
15. Pepys MG, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
16. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem.* 2004; 279:48487-490.
17. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension.* 2004;44(1):6-11.
18. D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: state of current research and clinical applicability. *Dis Markers.* 2015;2015:586569.
19. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int.* 2003;63(2):654-61.
20. Suliman ME, Stenvinkel P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(3):329-45.
21. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: The hidden enemy. *Nephrology.* 2006;11(1):36-41.
22. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1643-52.
23. Zocalli C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripodi G, Parlongo S, Cataliotti A *et al.* Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1508-15.
24. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
25. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):630-9.
26. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(6):469-79.
27. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev.* 2003;8(4):355-8.

28. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(11):1111-9.
29. Wallén T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart.* 1997;77(3):264-7.
30. Van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Baan CC, Hesse CJ, Loonen EH, Niesters HG et al. TNF-alpha: mRNA, plasma protein levels and soluble receptors in patients on chronic hemodialysis, on CAPD and with end-stage renal failure. *Clin Nephrol.* 2000;53(2):115-23.
31. Dinarello CA. Cytokines: agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int.* 1992;41(3):683-94.
32. Deenitchina SS, Ando T, Okuda S, Kinukawa N, Hirakata H, Nagashima A et al. *Am J Nephrol.* 1995;15(1):57-65.
33. Al-Lamki RS, Mayadas TN. TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction. *Kidney Int.* 2015;87(2):281-96.
34. Hernandez T, Mayadas TN. Immunoregulatory role of TNF-alpha in inflammatory kidney diseases. *Kidney Int.* 2009;76(3):262-76.
35. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Hojs N. Biomarkers of Renal Disease and Progression in Patients with Diabetes. *J Clin Med.* 2015;4(5):1010-24.
36. Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor-alpha: regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(10):F1231-42.
37. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia-the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216-33.
38. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl.* 2002;(80):103-8.
39. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-88.
40. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest.* 1998;101(2):311-20.
41. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev.* 2008;9(1):20-9.
42. Herbelin A, Ureña P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1991;39(5):954-60.
43. Zhang W, He J, Zhang F, Huang C, Wu Y, Han Y et al. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2013;26(2):243-53.
44. Bozbas H, Yildirim A, Muderrisoglu H. Cardiac enzymes, renal failure and renal transplantation. *Clin Med Res.* 2006; 4(1):79-84.
45. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2065-71.
46. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142(9):786-91.
47. Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2005;51(11):2059-66.
48. Colbert G, Jain N, de Lemos JA, Hedayati SS. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):515-29.
49. Abaci A, Ekici E, Oguzhan A, Tokgoz B, Utas C. Cardiac troponins T and I in patients with end-stage renal disease: the relation with left ventricular mass and their prognostic value. *Clin Cardiol.* 2004;27(12):704-9.
50. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(7):1112-4.
51. Caidahl K, Ueland T, Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1684-6.
52. Matsubara K, Stenvinkel P, Qureshi AR, Carrero JJ, Axelsson J, Heimbürger O et al. Inflammation modifies the association of osteoprotegerin with mortality in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2009; 22(6):774-82.
53. Lewis JR, Lim WH, Ueland T, Wong G, Zhu K, Lim EM et al. Elevated circulating osteoprotegerin and renal dysfunction predict 15-year cardiovascular and all-cause mortality: A prospective study of elderly women. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134266.
54. Svensson M, Dahle DO, Mjøen G, Wehrauch G, Scharnagl H, Dobnig H et al. Osteoprotegerin as a predictor of renal and cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2571-5.