III TROBADA DE RESIDENTS DE NEFROLOGIA DE CATALUNYA

XXXI REUNIÓ ANUAL DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEFROLOGIA

SCN SOCIETAT CATALANA DE NEFROLOGIA

Consorci Sanitari Integral

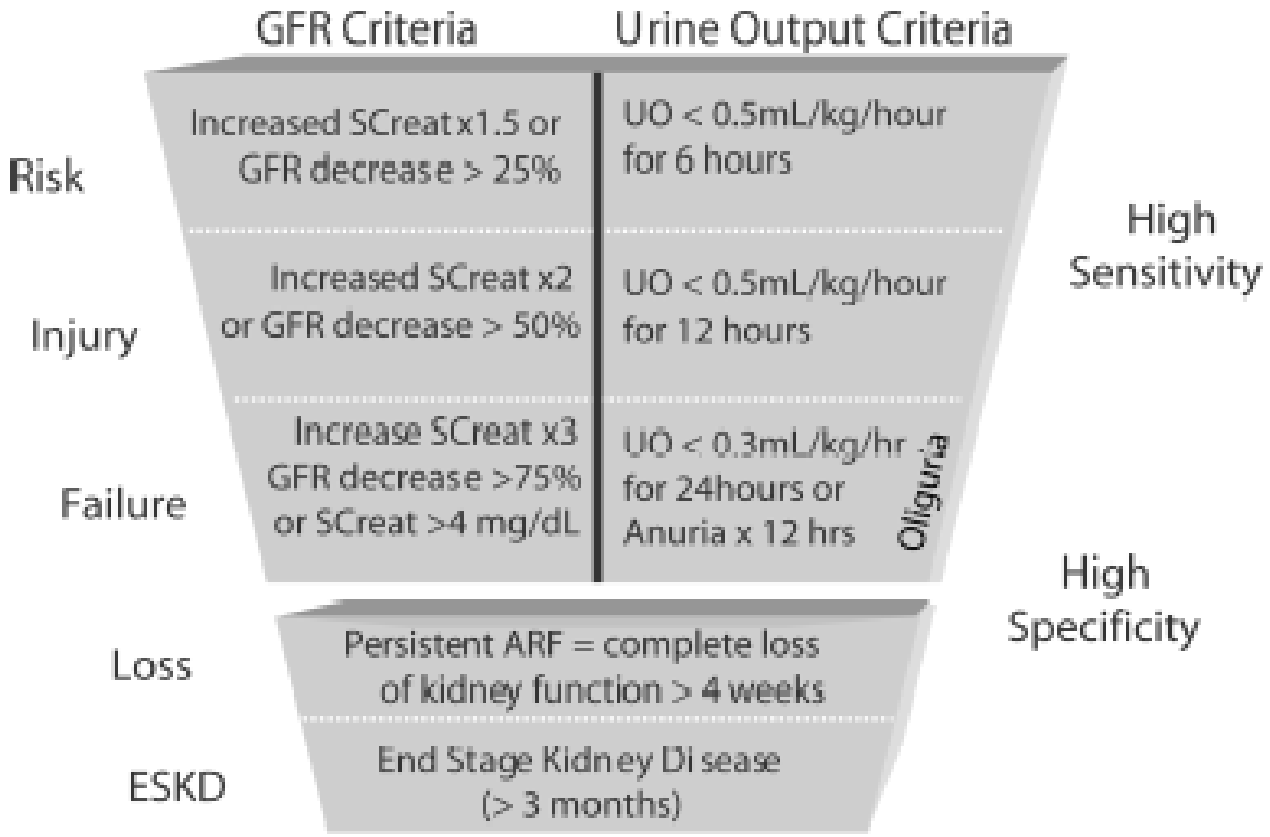
10, 11 i 12 DE JUNY 2015

Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

Biomarcadors en el FRA

Esteban Poch
Hospital Clinic

Clasificación de la IRA (ADQI)



En ausencia de creatinina basal, se puede inferir tomando un MDRD de 75 ml/min/1,73m²

Critical Care 2004; 8:R204-212

Preguntas ante el FRA

- ¿Hay lesión renal (AKI)?
- ¿Qué tipo de lesión es?
- ¿Cuál es la gravedad y duración del FRA?
- ¿Existe reparación-recuperación?
- ¿Cuál es el pronóstico?

Biomarcador

‘cualquier característica que es medida de forma objetiva y evaluada como indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico, o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica’

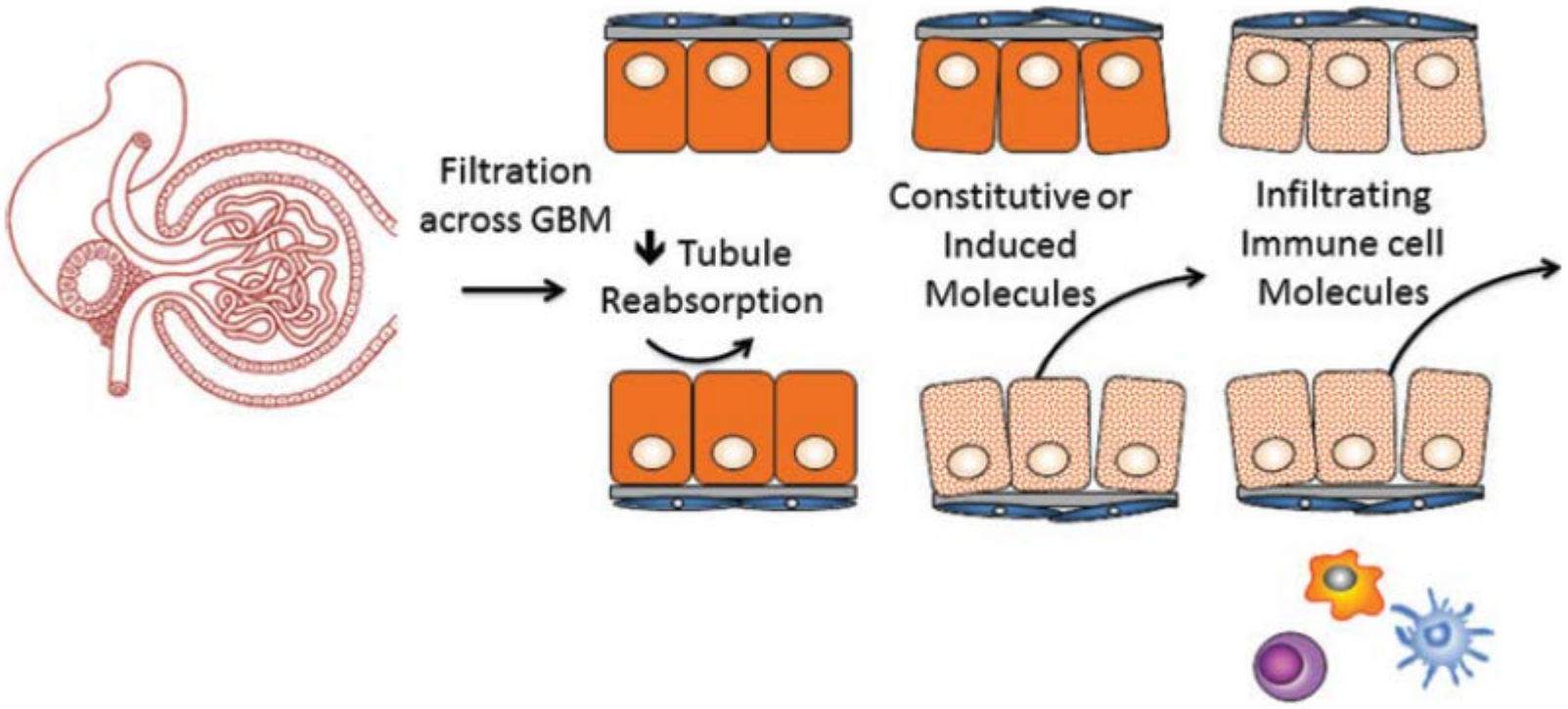
Katz R. *NeuroRx* 2004; 1:189–195.

Características de un biomarcador

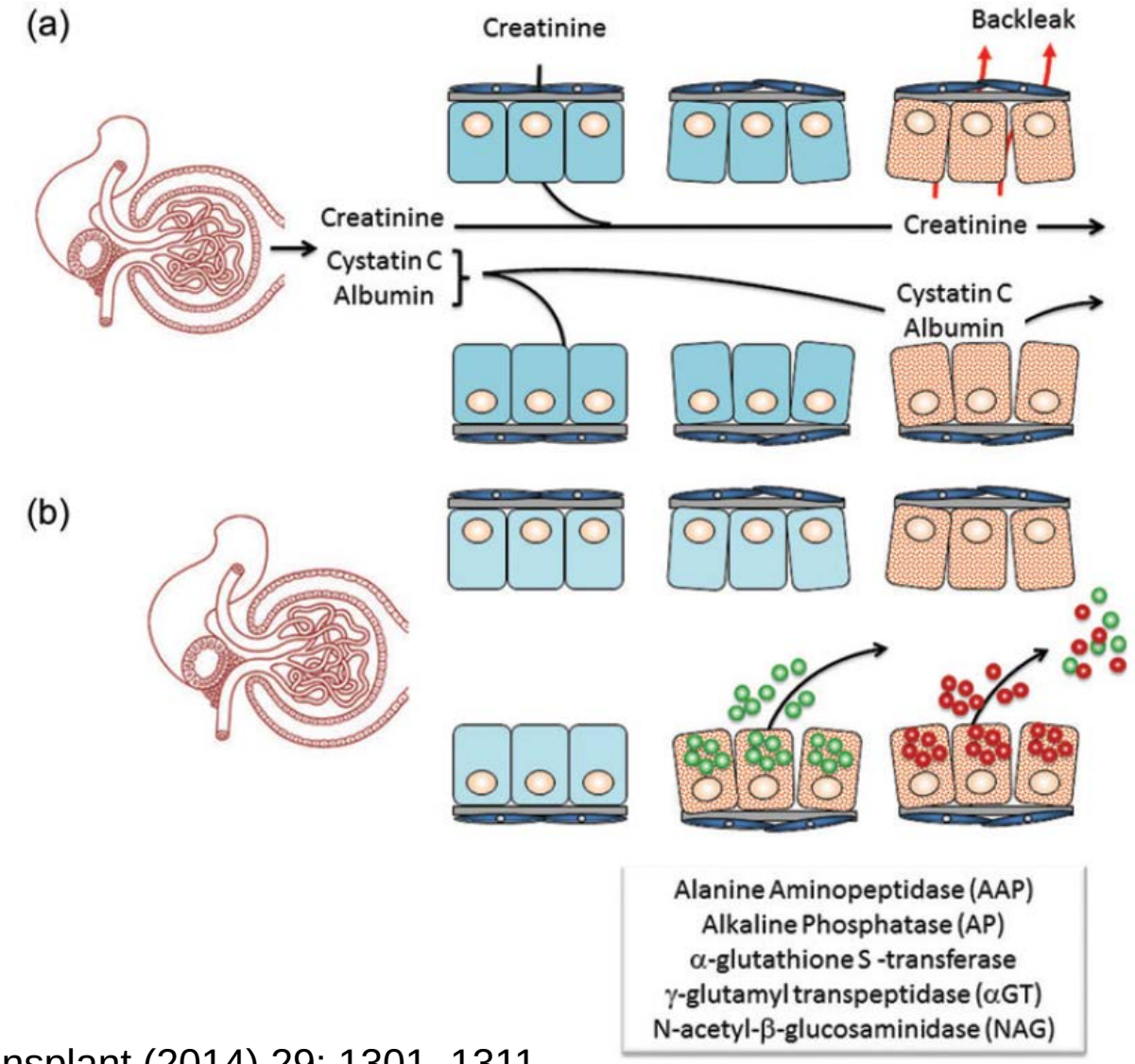
- Medición rápida y fácil en un margen de tiempo adecuado
- Sensibilidad alta para facilitar su detección temprana, con un rango amplio de valores para poder estratificar el riesgo (contexto clínico)
- Especificidad alta (contexto clínico)
- Accesible a partir de muestras nada (orina) o mínimamente invasivas (suero)
- Coste efectivo
- Generalizable

Características de un biomarcador de IRA

- Localización de la lesión (túbulo, glomérulo)
- Dar idea del tiempo (agudo, crónico, agudo sobre crónico)
- Mecanismo: isquemia, toxicidad, sepsis
- Predecir evolución (pronóstico): necesidad TRS, mortalidad, recuperación
- Predecir respuesta a tratamiento (si lo hubiere)

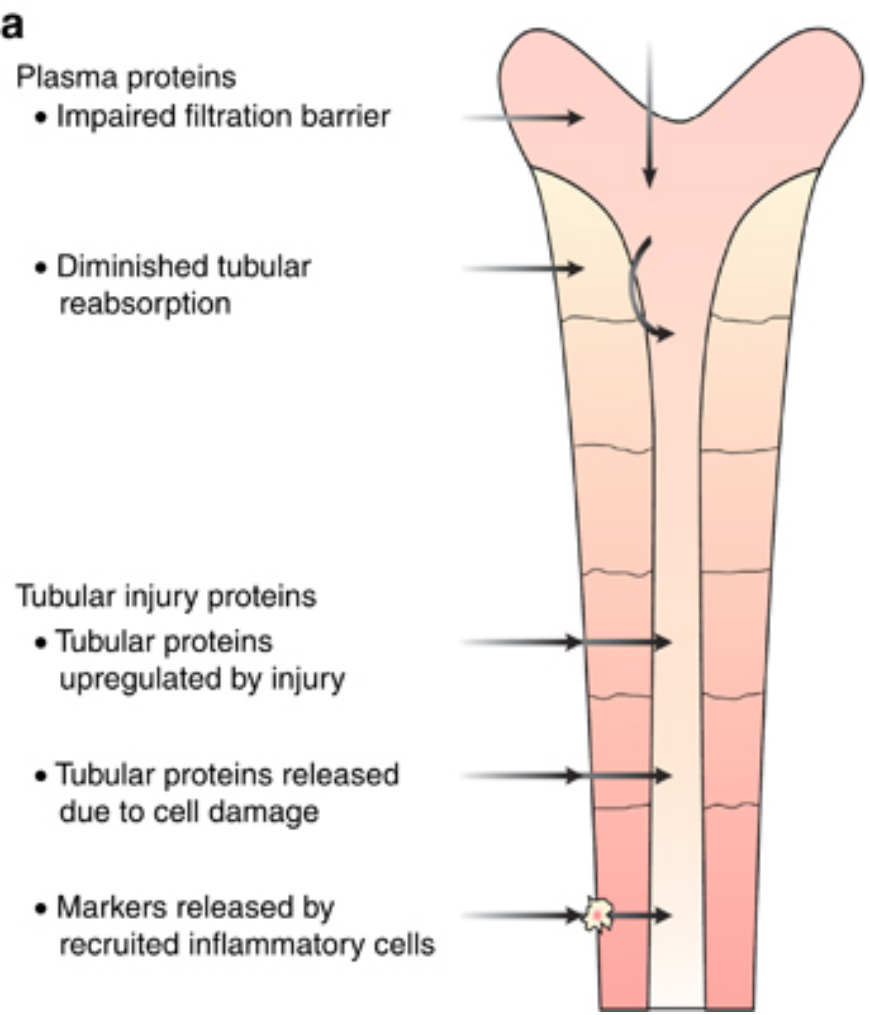


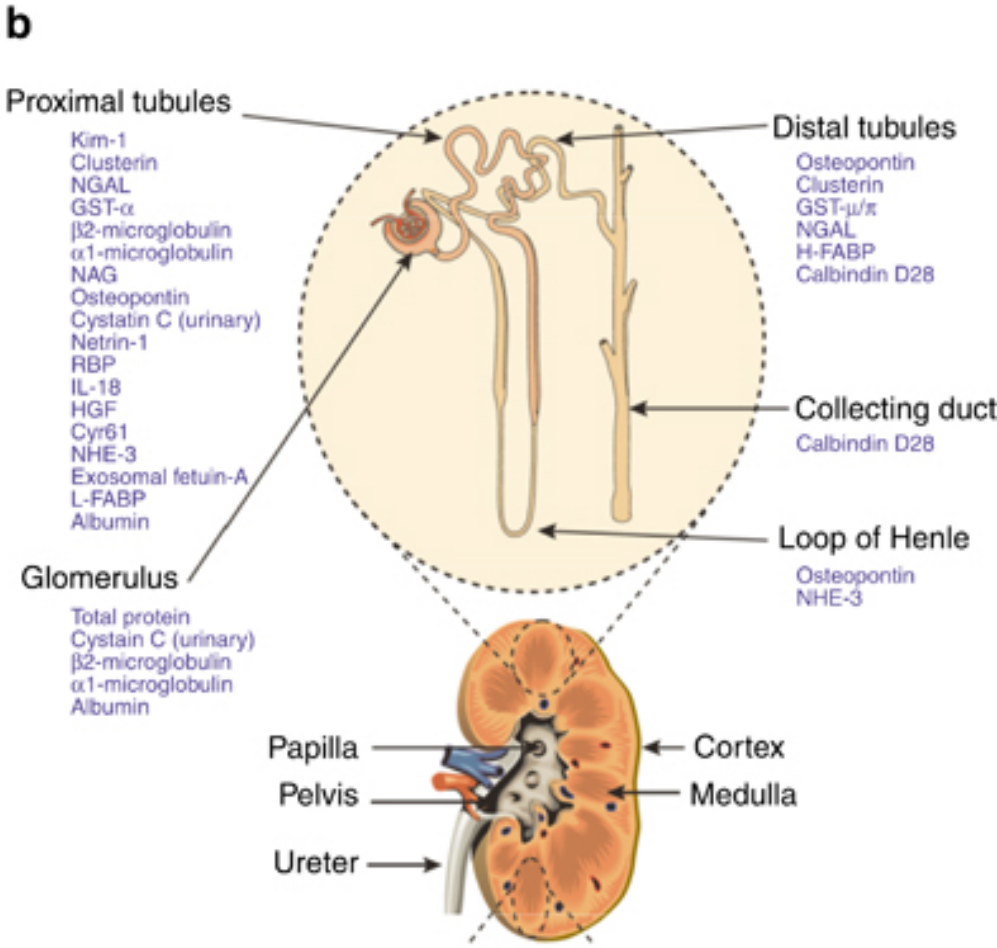
Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1301–1311



Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1301–1311

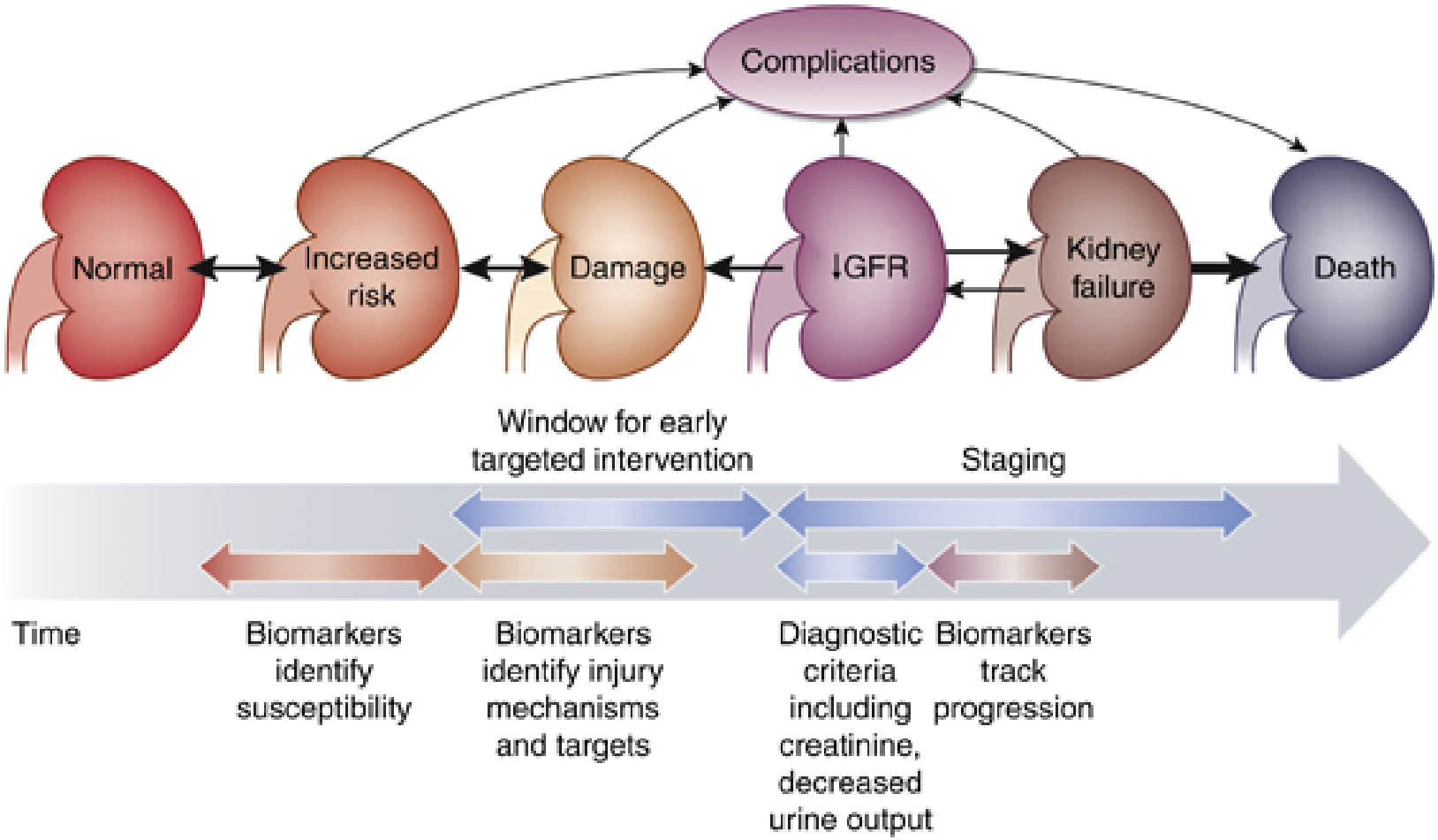
Especificidad y localización de biomarcadores urinarios





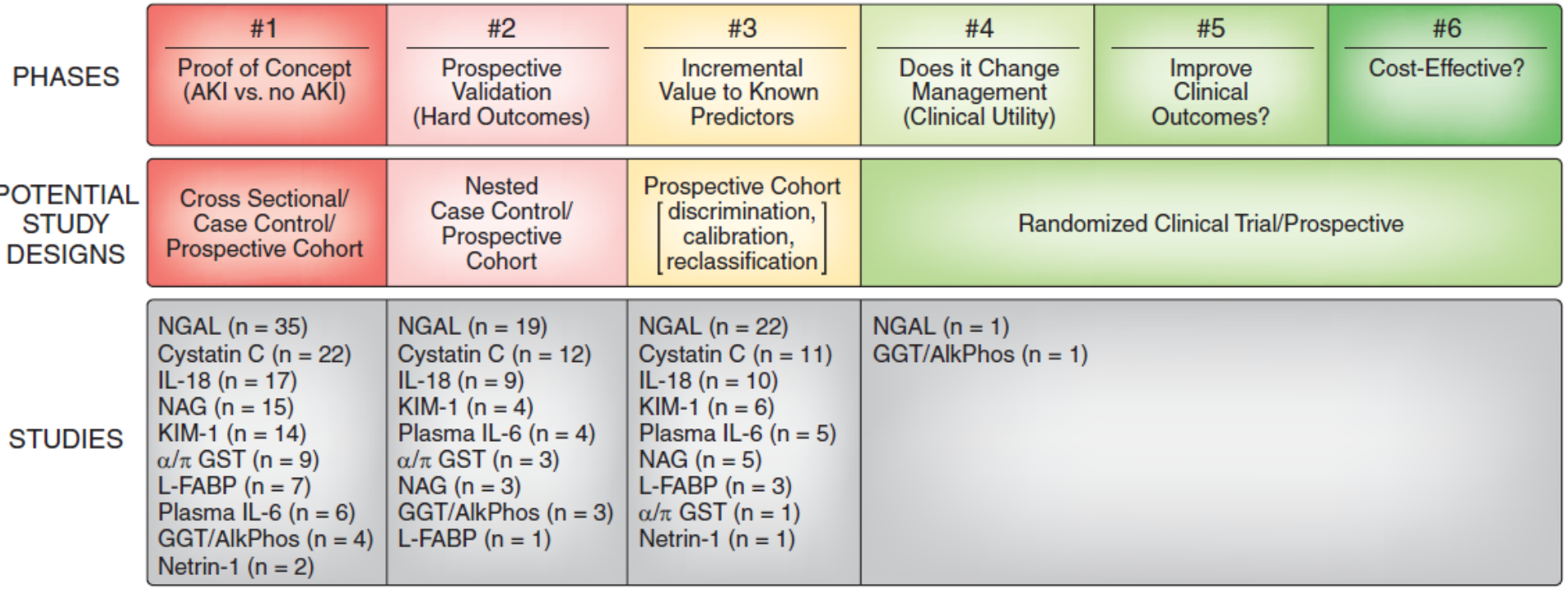
Murray PT et al, Kidney Int, 2014

Uso potencial de biomarcadores en la IRA



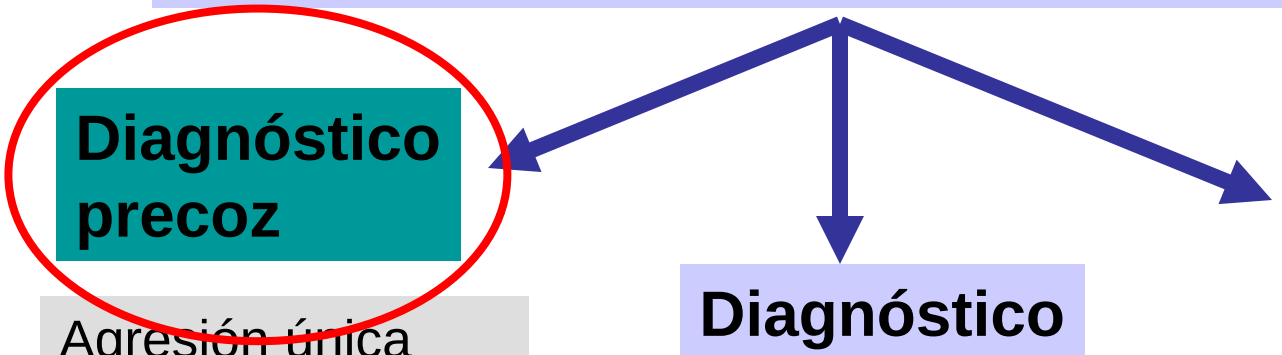
Murray PT et al, Kidney Int, 2014

Fases en la evaluación de biomarcadores



J Am Soc Nephrol 22: 810–820, 2011

Papel potencial de los biomarcadores en la IRA



Diagnóstico precoz

Agresión única
Momento conocido
-BCP
-Contraste
-DGF en TR
-Trauma
-Quimioterapia

Agresión múltiple
Momento indefinido
-Sepsis
-SDRS
-Crítico

Diagnóstico diferencial

-Localización tubular (proximal vs distal)

-Etiología: toxina, Isquemia, sepsis

-NTA vs prerrenal

-IRA vs IRC

Pronóstico

-Gravedad AKI

-Necesidad TSR

-Duración AKI

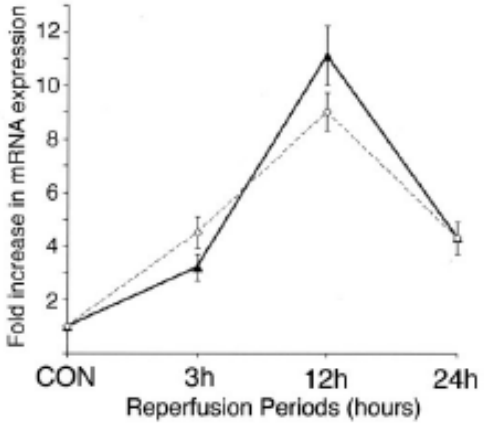
-Respuesta tto

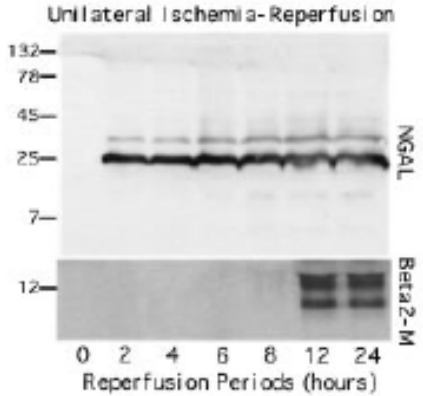
-Estancia

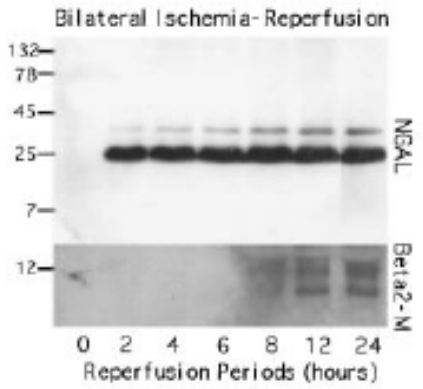
-Mortalidad

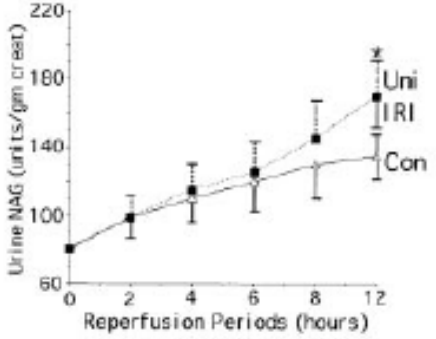
Clin Nephrol 2007; 68:269-278

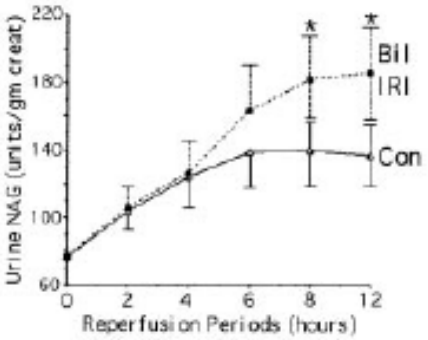
NGAL

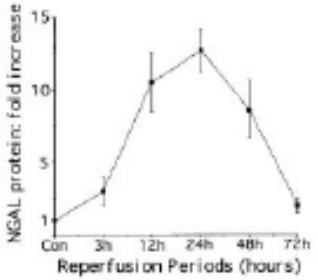


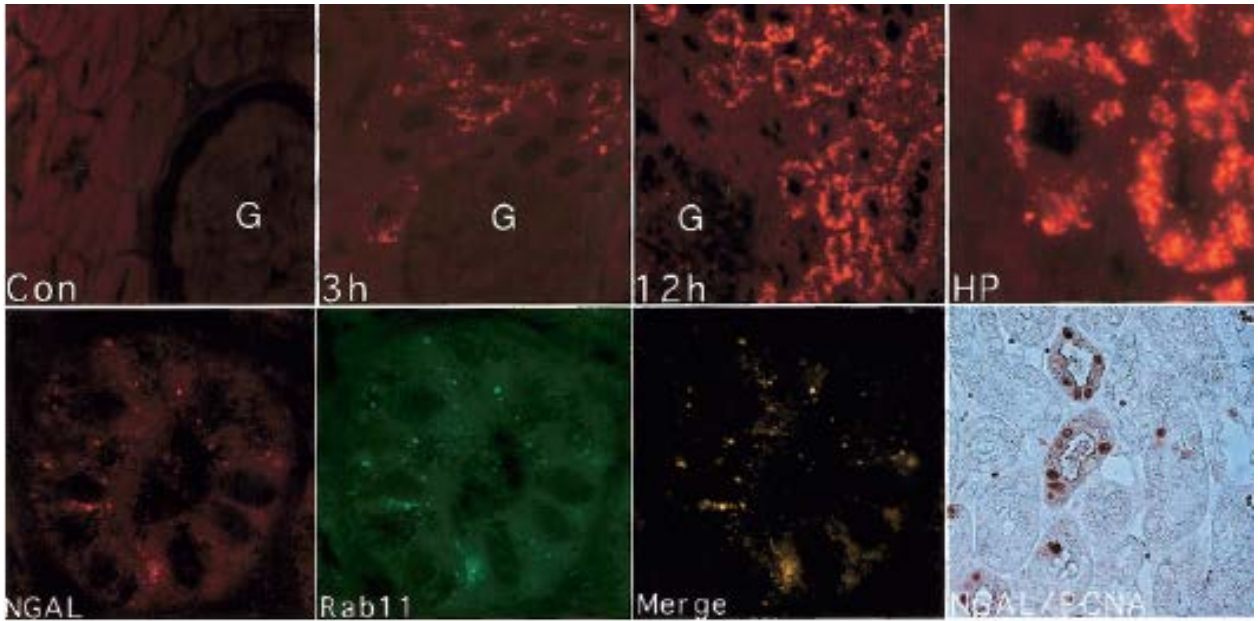










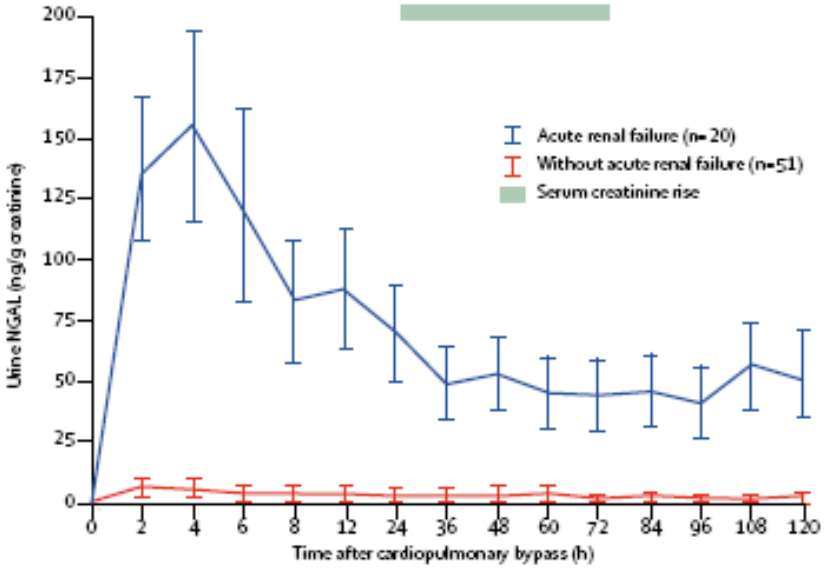


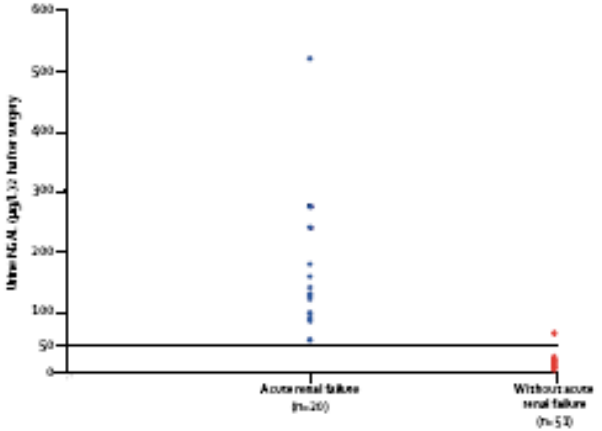
JASN 2003;14:2534-2543

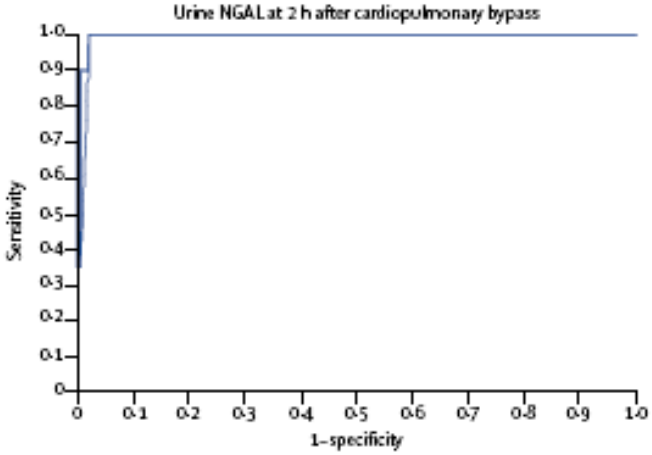
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery

Jaya Mishra, Catherine Dent*, Ridwan Tarabishi*, Mark M Mitsnefes, Qing Ma, Caitlin Kelly, Stacey M Ruff, Kamyar Zahedi, Mingyuan Shao, Judy Bean, Kiyoshi Mori, Jonathan Barasch, Prasad Devarajan*

Lancet 2005; 365: 1231–38

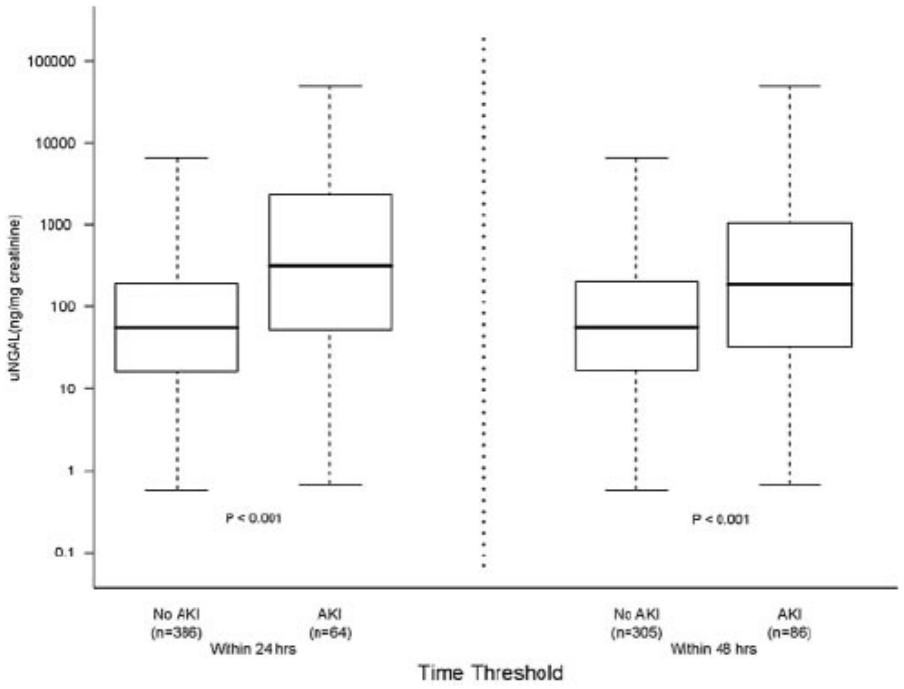


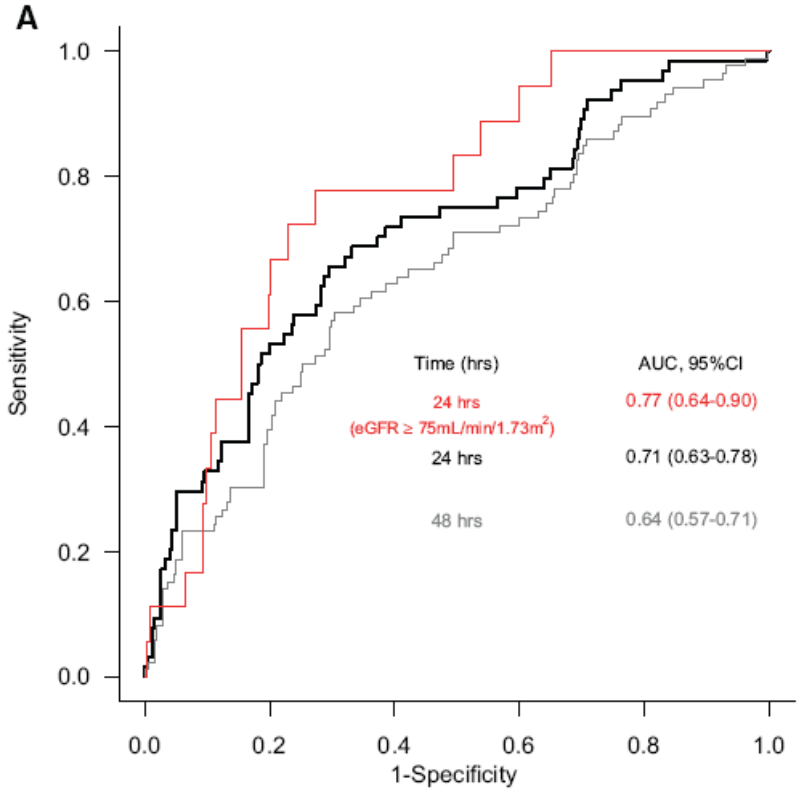




Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Moderately Predicts Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults

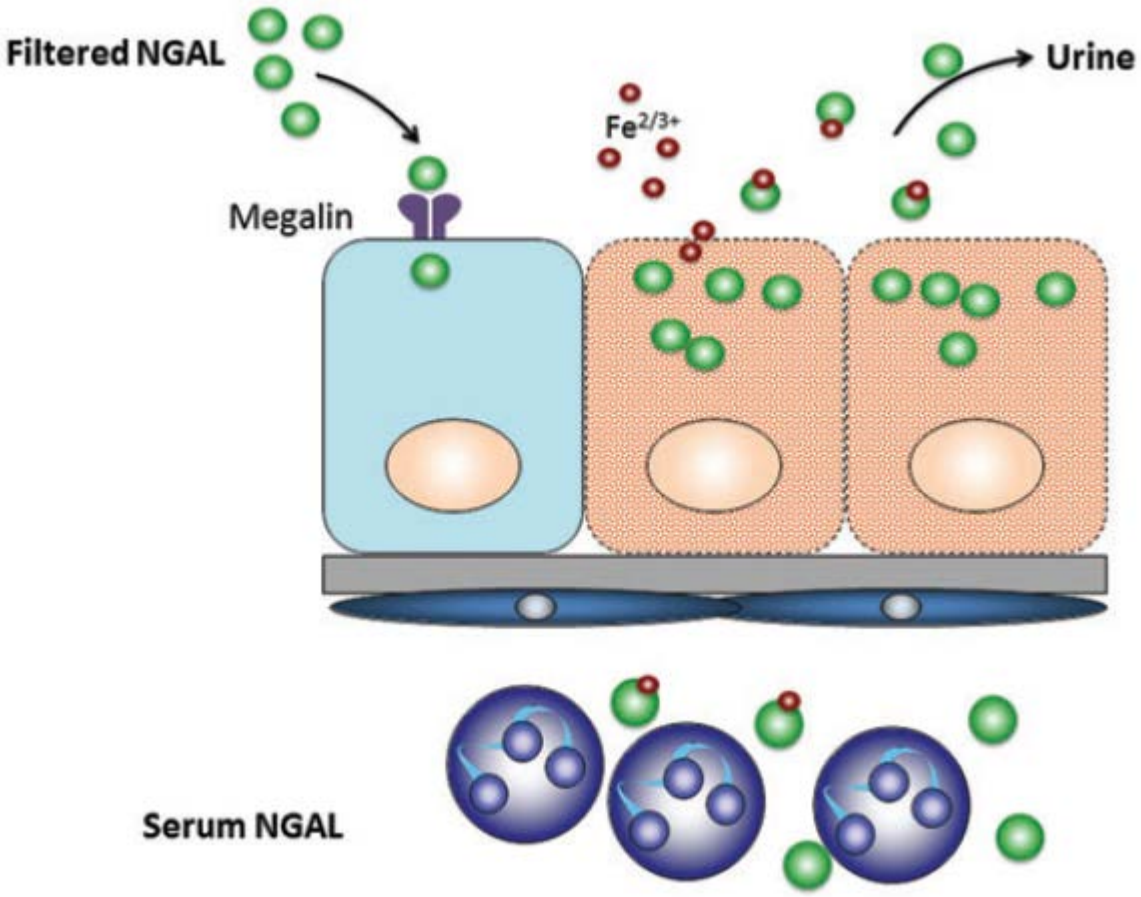
Edward D. Siew,* Lorraine B. Ware,† Tebeb Gebretsadik,‡ Ayumi Shintani,‡ Karel G. M. Moons,§ Nancy Wickersham,† Frederick Bossert,† and T. Alp Ikizler*





J Am Soc Nephrol 2009; 20:1823–1832

Función de NGAL



Monomérica

Dimérica

Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1301–1311

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY

Vol. 273, No. 7, Issue of February 13, pp. 4135–4142, 1998
Printed in U.S.A.

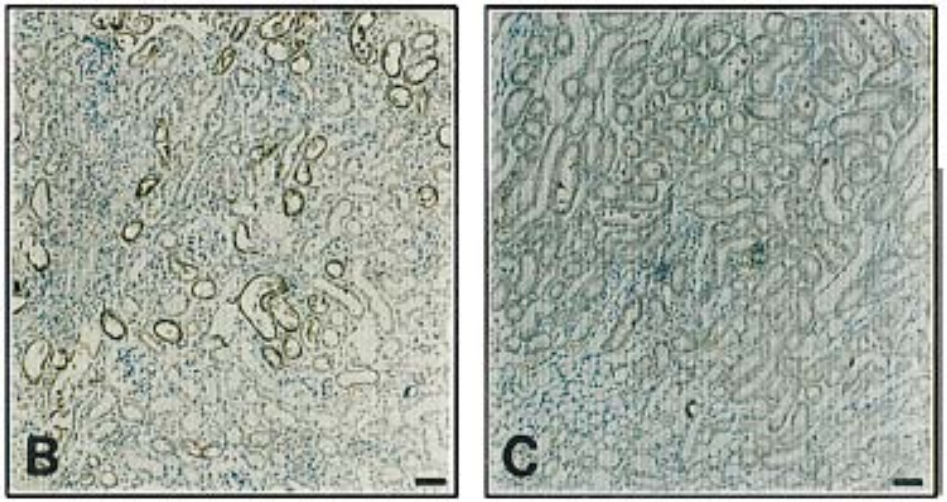
Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a Putative Epithelial Cell Adhesion Molecule Containing a Novel Immunoglobulin Domain, Is Up-regulated in Renal Cells after Injury*

(Received for publication, September 29, 1997, and in revised form, November 18, 1997)

Takaharu Ichimura‡, Joseph V. Bonventre‡§, Véronique Bailly¶, Henry Wei¶, Catherine A. Hession¶, Richard L. Cate¶, and Michele Sanicola§¶‖

From the ‡Renal Unit, Medical Services, Massachusetts General Hospital East and the Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02129, and ¶Biogen Incorporated, Cambridge, Massachusetts 02142

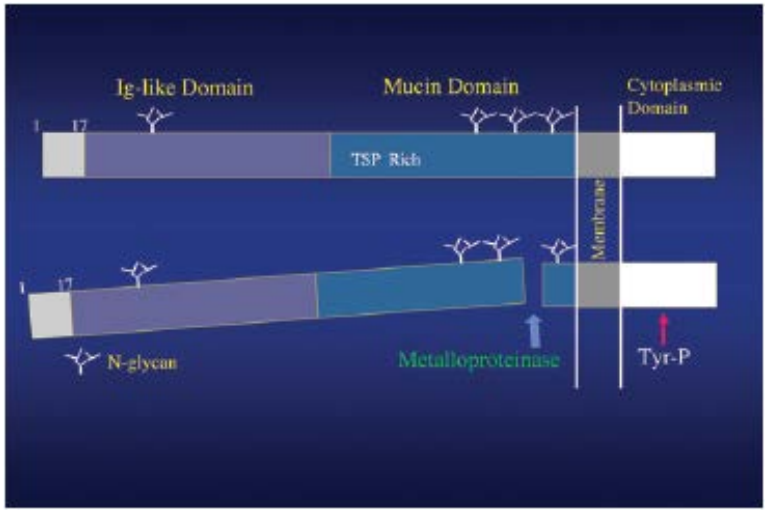
Expresión de KIM-1



Isquemia 48h

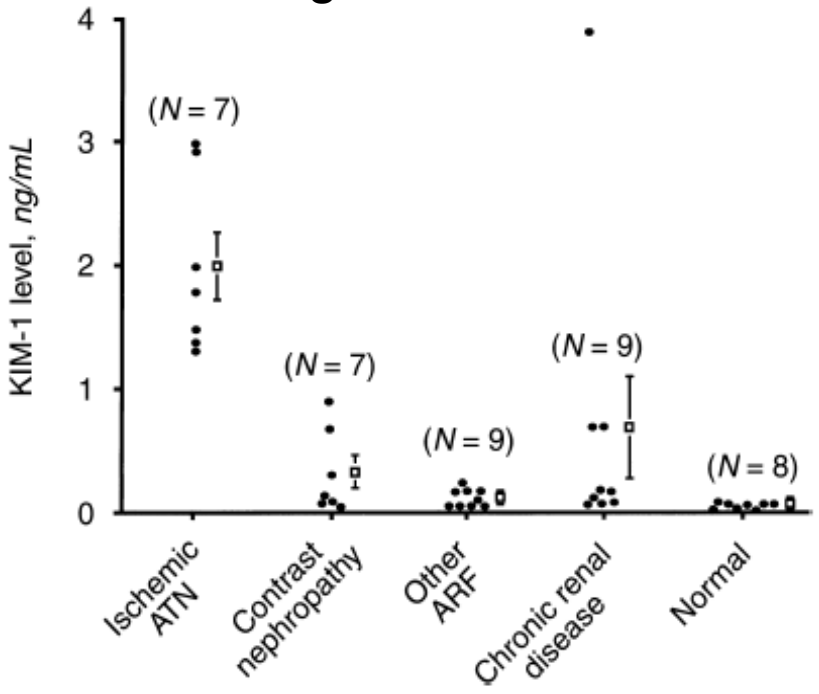
Control

Estructura de KIM-1



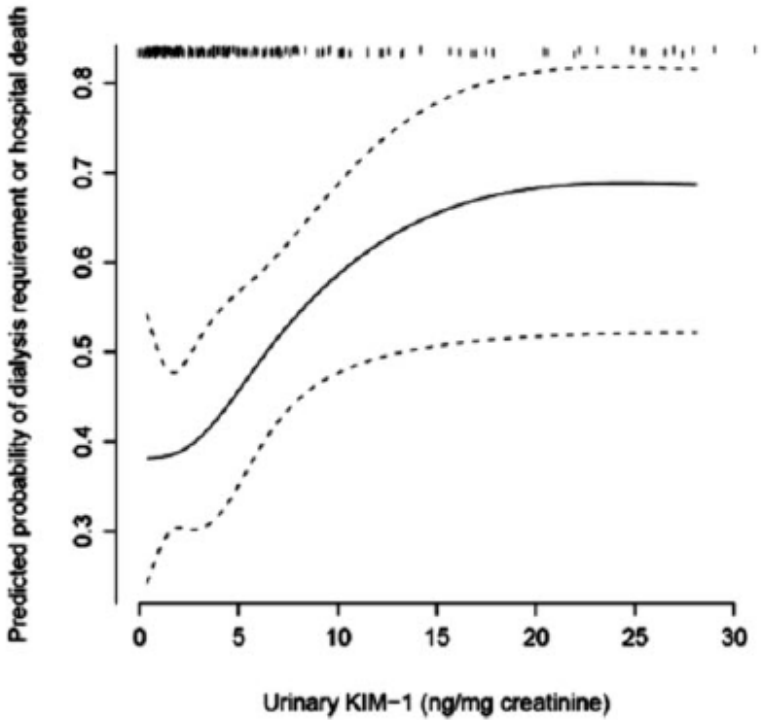
KIM-1 en la IRA

Valor diagnóstico



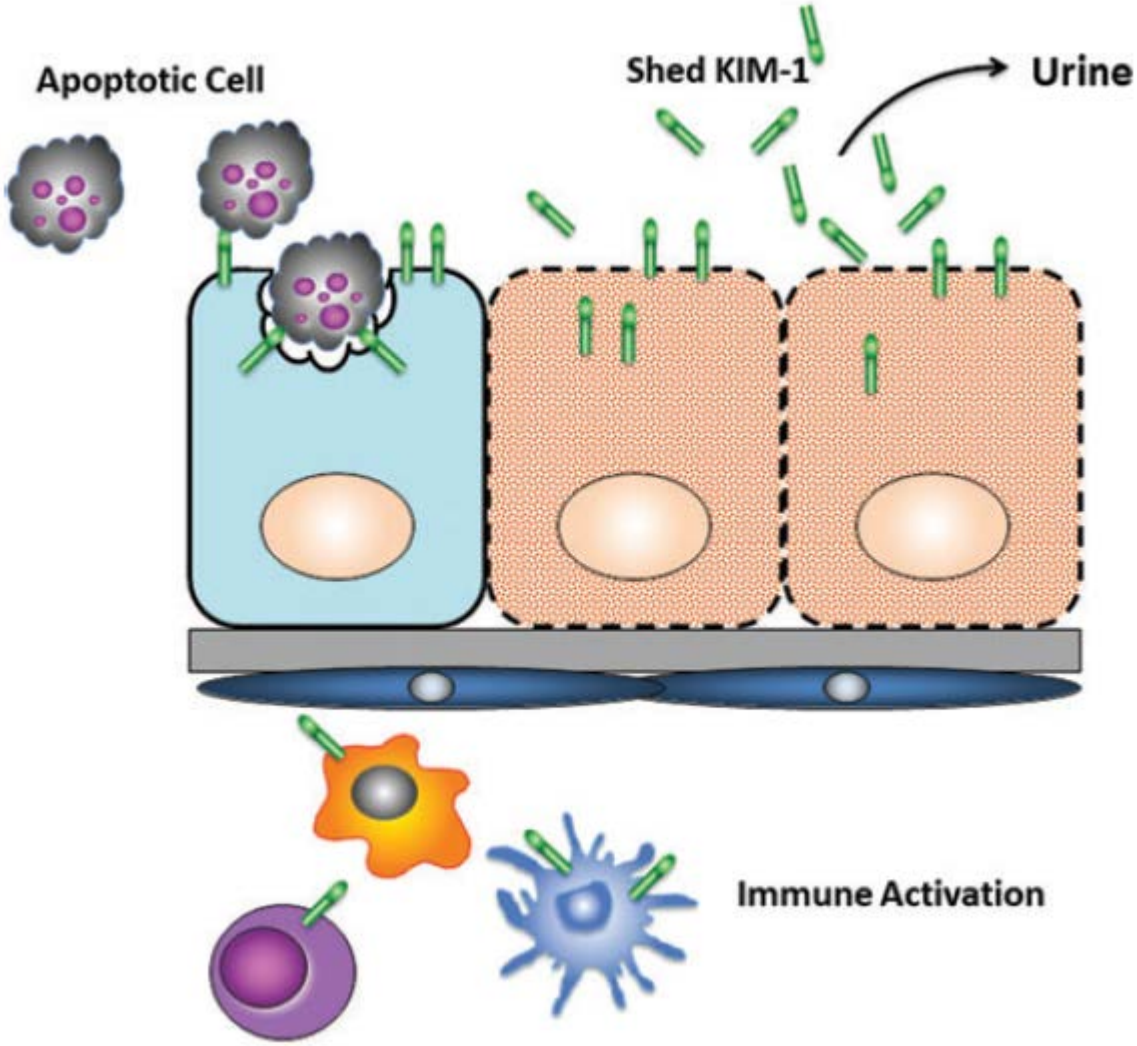
Kidney Int 2002;62:237-244

Valor pronóstico (n=200)



JASN 2007;18:904-912

Función de KIM-1



Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1301–1311

Kashani *et al. Critical Care* 2013, **17**:R25
http://ccforum.com/content/17/1/R25

CRITICAL CARE

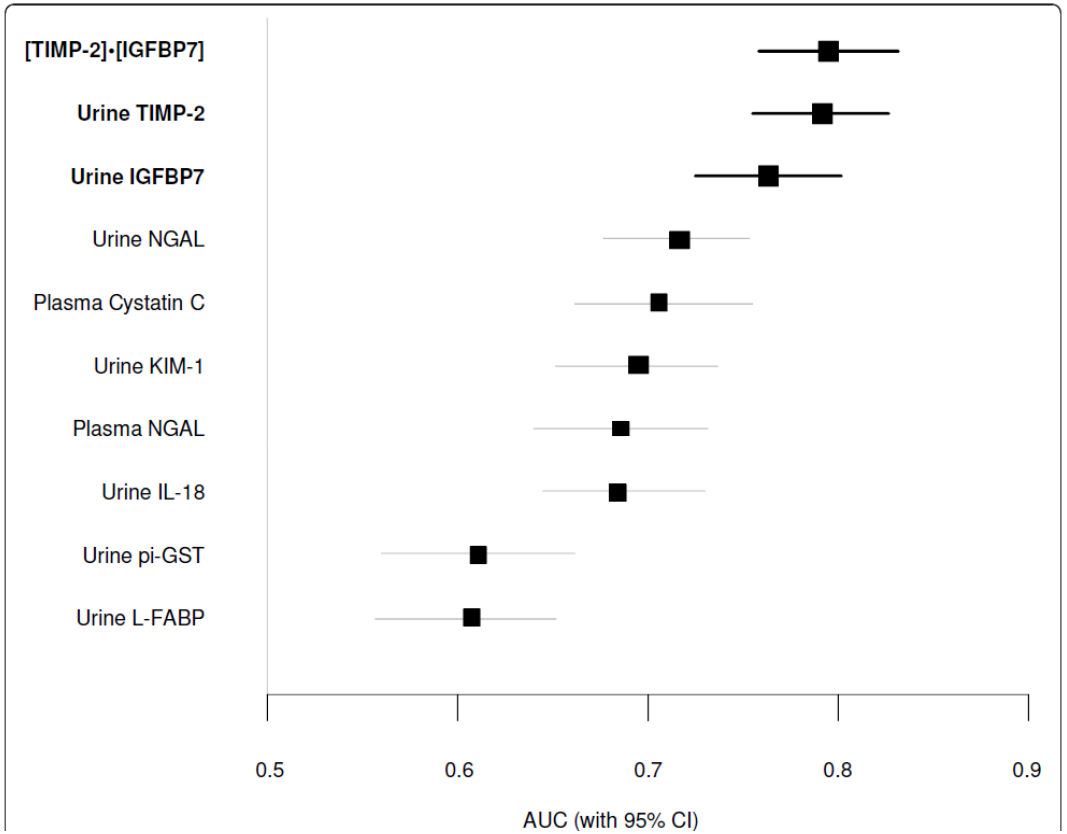
RESEARCH Open Access

Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury

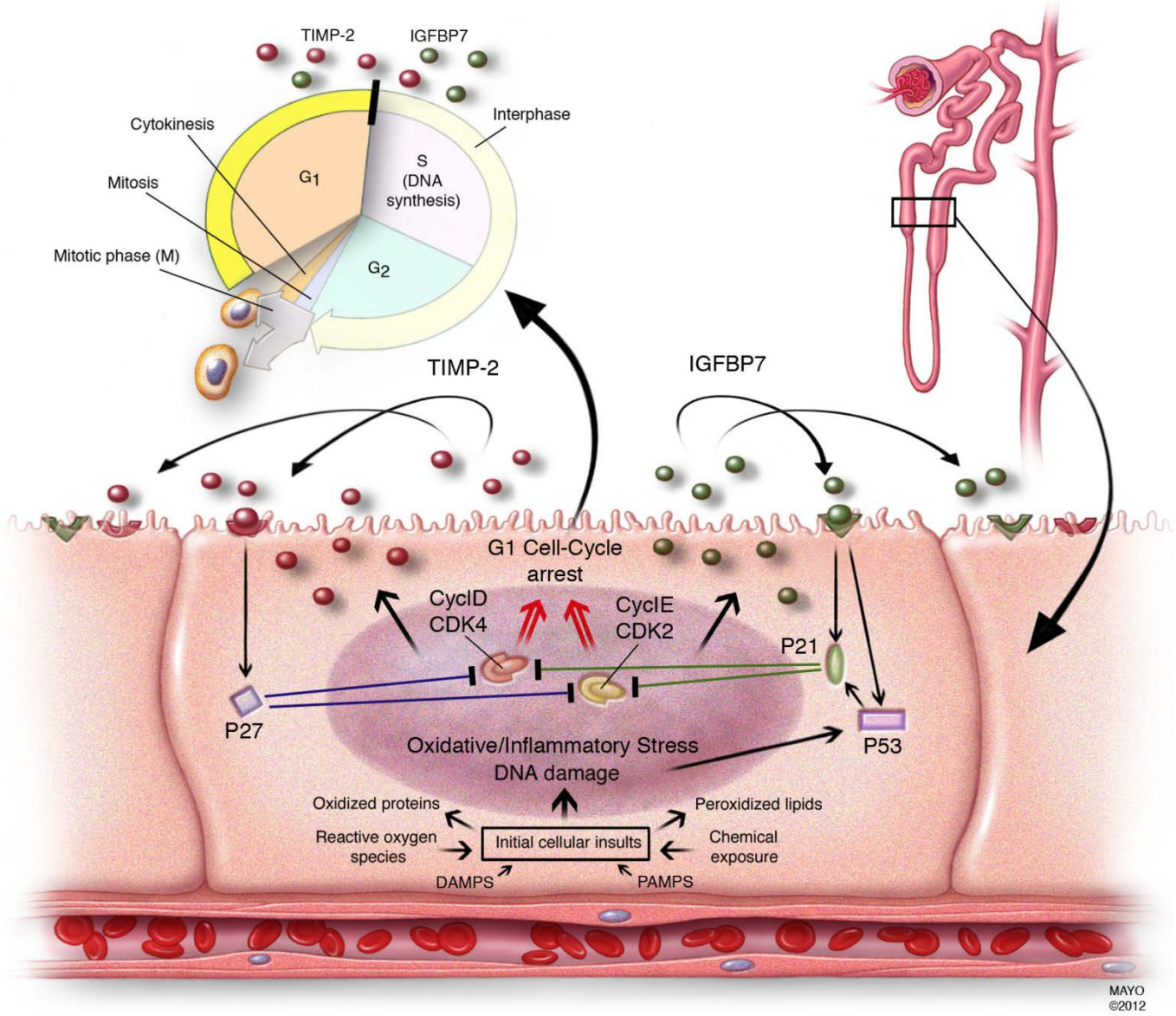
Fase de prospección
500 pacientes
300 marcadores

Fase de validación
728 pacientes

Variable: AKIN 2-3 en 12



Kashani et al. Critical Care 2013, 17:R25

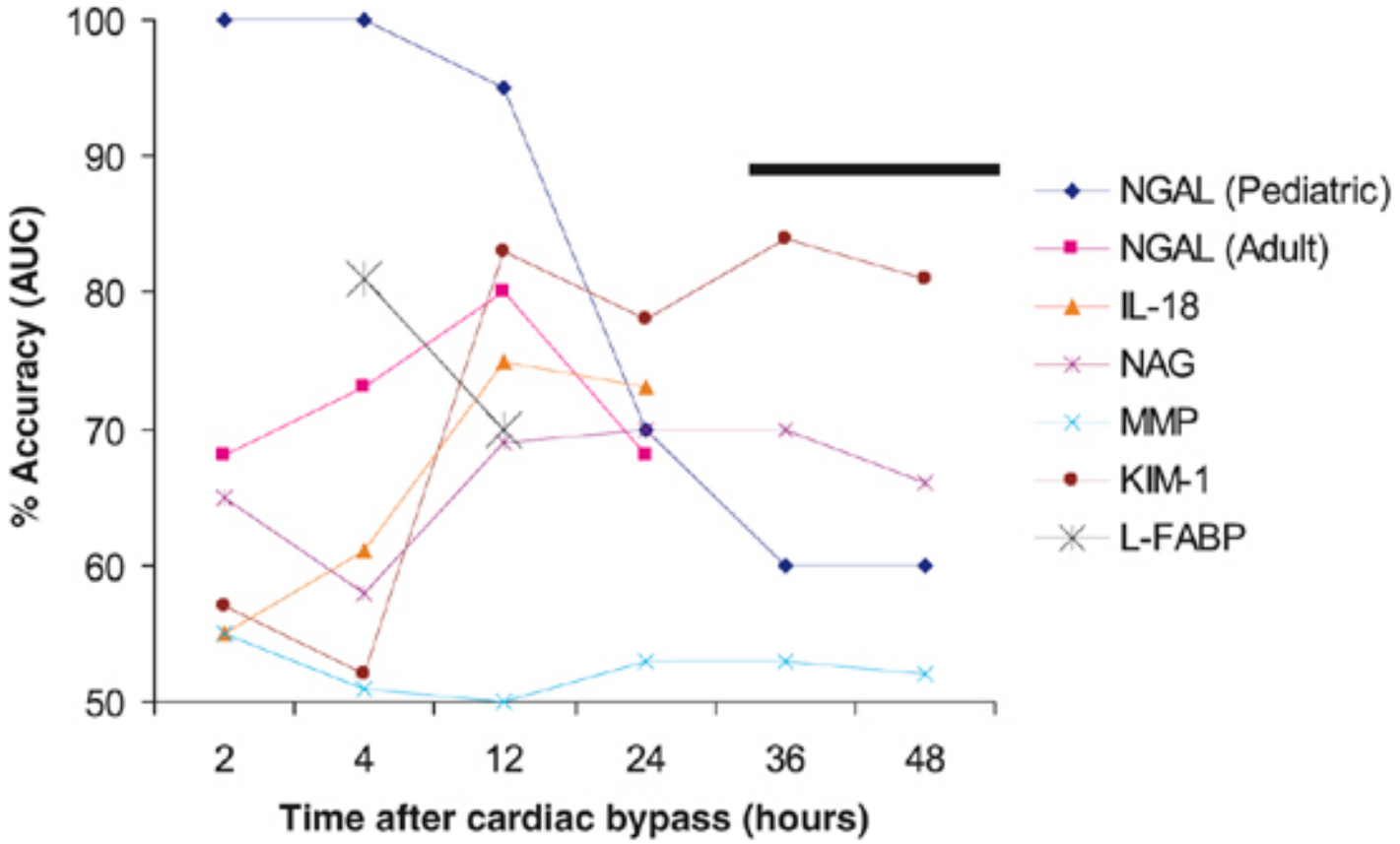

TIMP-2
IGFBP7
Cytokinesis
Interphase
Mitosis
G1
S
(DNA
synthesis)
Mitotic phase (M)
G2
TIMP-2
IGFBP7
G1 Cell-Cycle
arrest
CyclD
CDK4
CyclE
CDK2
P21
P27
P53
Oxidative/Inflammatory Stress
DNA damage
Oxidized proteins
Peroxidized lipids
Reactive oxygen
species
Initial cellular insults
Chemical
exposure
DAMPS
PAMPS
MAYO
©2012

Eficacia diagnóstica de biomarcadores en orina en AKI establecida (102 AKI vs 102 no-AKI)

Biomarcador	AUC-ROC (IC 95%)	Corte	Sensibil. %	Especif. %
Cistatina C (μg/mg)	0,85 0,80-0,90	0,12	78	83
IL-18 (pg/mg)	0,83 0,77-0,88	2,74	68	95
KIM-1 (ng/mg)	0,93 0,88-0,96	1,73	80	99
NAG (u/mg)	0,83 0,77-0,88	0,015	80	65
NGAL (ng/mg)	0,89 0,84-0,93	82,7	80	96
Proteína (mg/mg)	0,91 0,87-0,95	0,46	81	87

Clin Transl Sci 2008;1:200-2008

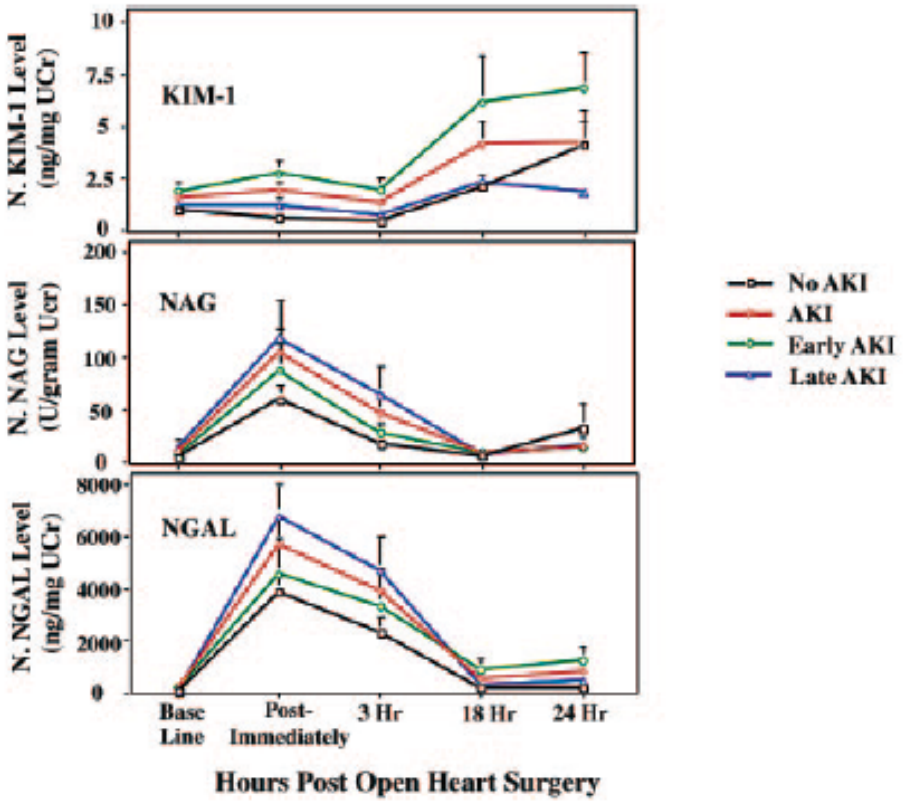
Precisión de biomarcadores urinarios de IRA en post cirugía cardíaca



Kidney International (2008) **73,** 379–381

Biomarcadores combinados en orina en la IRA

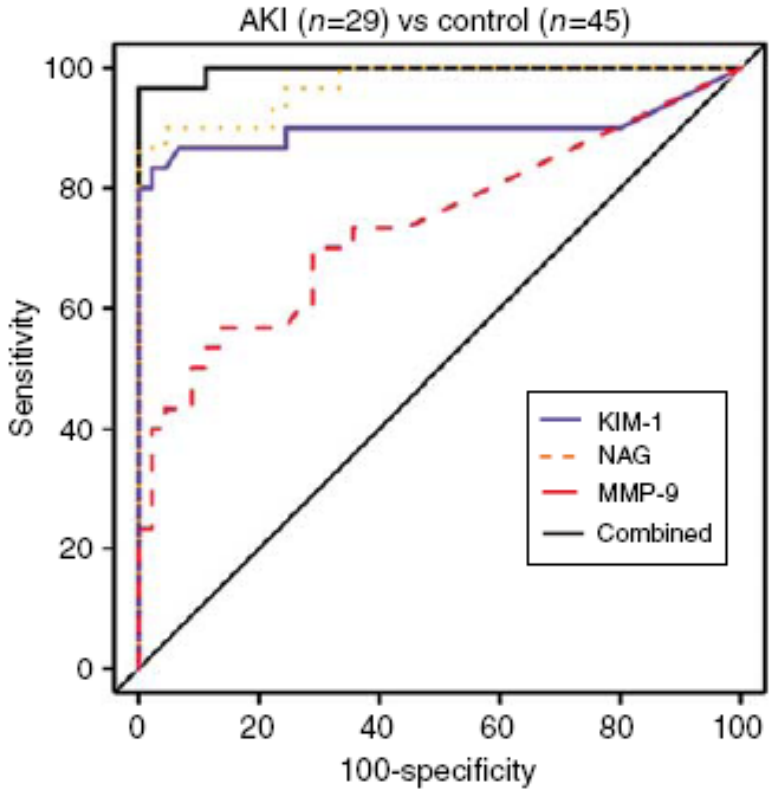
CCV N=90 (36 AKI)



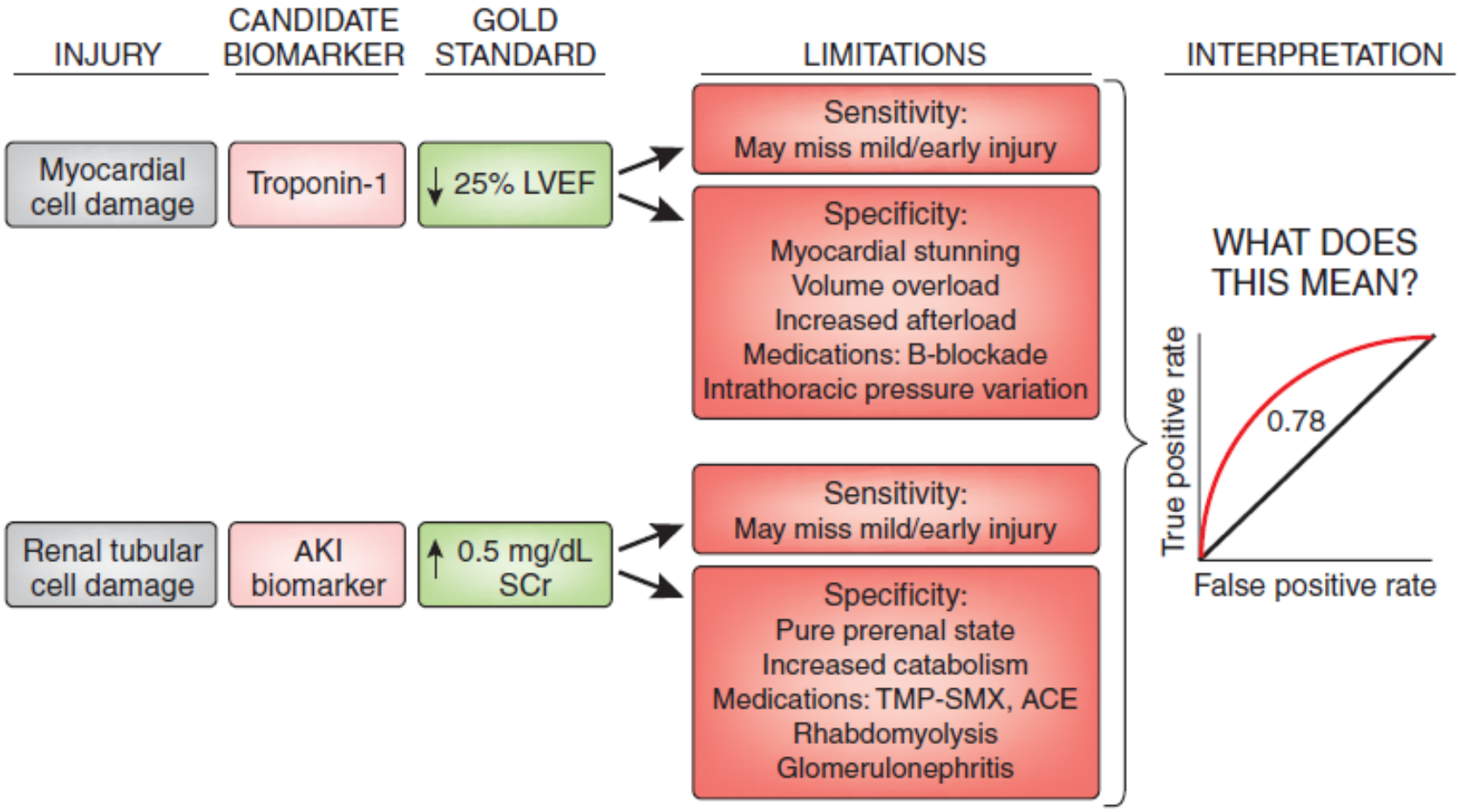
AUC a 3h: individual 0,59-0,68
Colectivo 0,78

*Han et al, Clin JASN 2009;*4:873-882

AKI varios

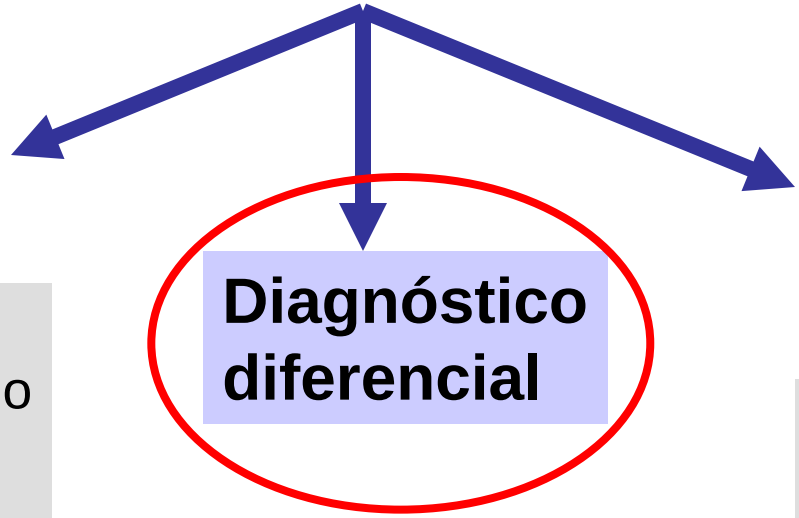


Han et al, Kidney Int 2007



J Am Soc Nephrol 22: 810–820, 2011

Papel potencial de los biomarcadores en la IRA



Diagnóstico precoz

Agresión única
Momento conocido
-BCP
-Contraste
-DGF en TR
-Trauma
-Quimioterapia

Agresión múltiple
Momento indefinido
-Sepsis
-SDRS
-Crítico

Diagnóstico diferencial

-Localización tubular (proximal vas distal)

-Etiología: toxina, Isquemia, sepsis

-NTA vs prerrenal

-IRA vs IRC

Pronóstico

-Gravedad AKI

-Necesidad TSR

-Duración AKI

-Respuesta tto

-Estancia

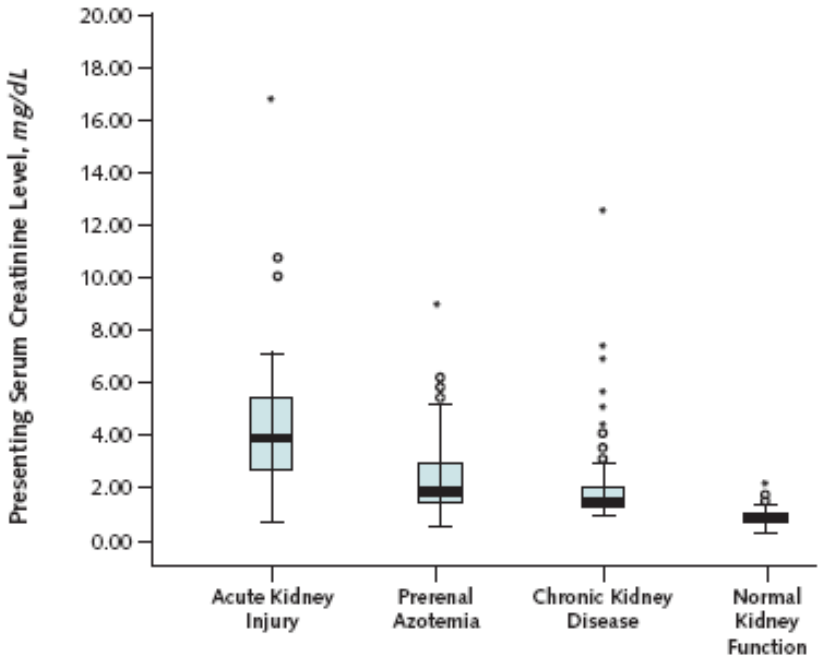
-Mortalidad

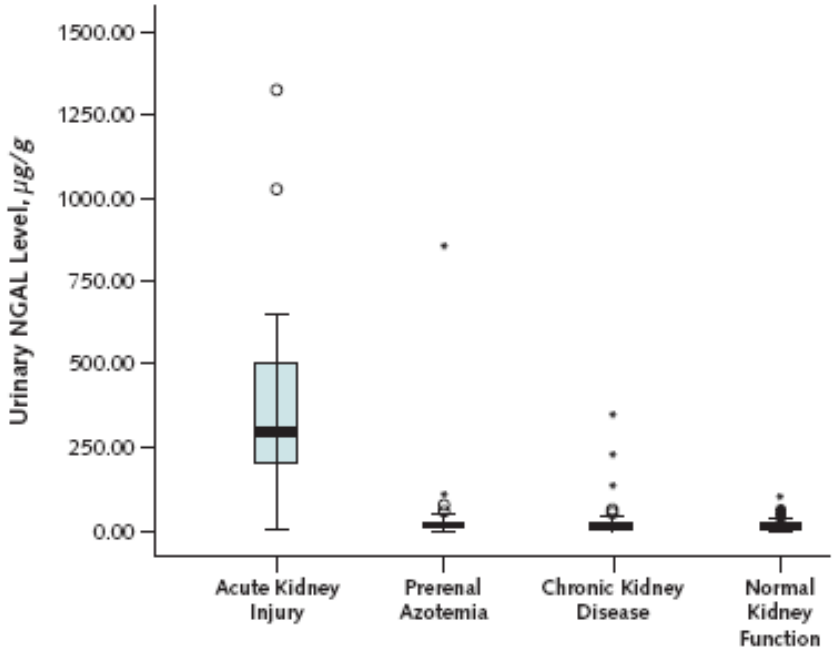
Clin Nephrol 2007; 68:269-278

ARTICLE | Annals of Internal Medicine

Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury

Thomas L. Nickolas, MD, MS; Matthew J. O'Rourke, BS; Jun Yang, MD, PhD; Meghan E. Sise, BS; Pietro A. Canetta, MD; Nicholas Barasch, BS; Charles Buchen; Faris Khan, MD; Kiyoshi Mori, MD, PhD; James Giglio, MD; Prasad Devarajan, MD; and Jonathan Barasch. MD. PhD





uNGAL ≥ 130 g/g creat: sensibilidad 0,90 y especificidad 0,995.

Ann Intern Med 2008;148:810-819

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis

Claudia Fagundes[1,2,3,4], Marie-Noëlle Pépin[1,2,3,4], Mónica Guevara[1,2,3,4], Rogelio Barreto[1,2,3,4], Gregori Casals[2,3,5], Elsa Solà[1,2,3,4], Gustavo Pereira[1,2,3,4], Ezequiel Rodríguez[1,2,3,4], Elisabet Garcia[2], Verónica Prado[1,2,3,4], Esteban Poch[2,6], Wladimiro Jiménez[2,3,5], Javier Fernández[1,2,3,4], Vicente Arroyo[1,2,3,4], Pere Ginès[1,2,3,4,*]

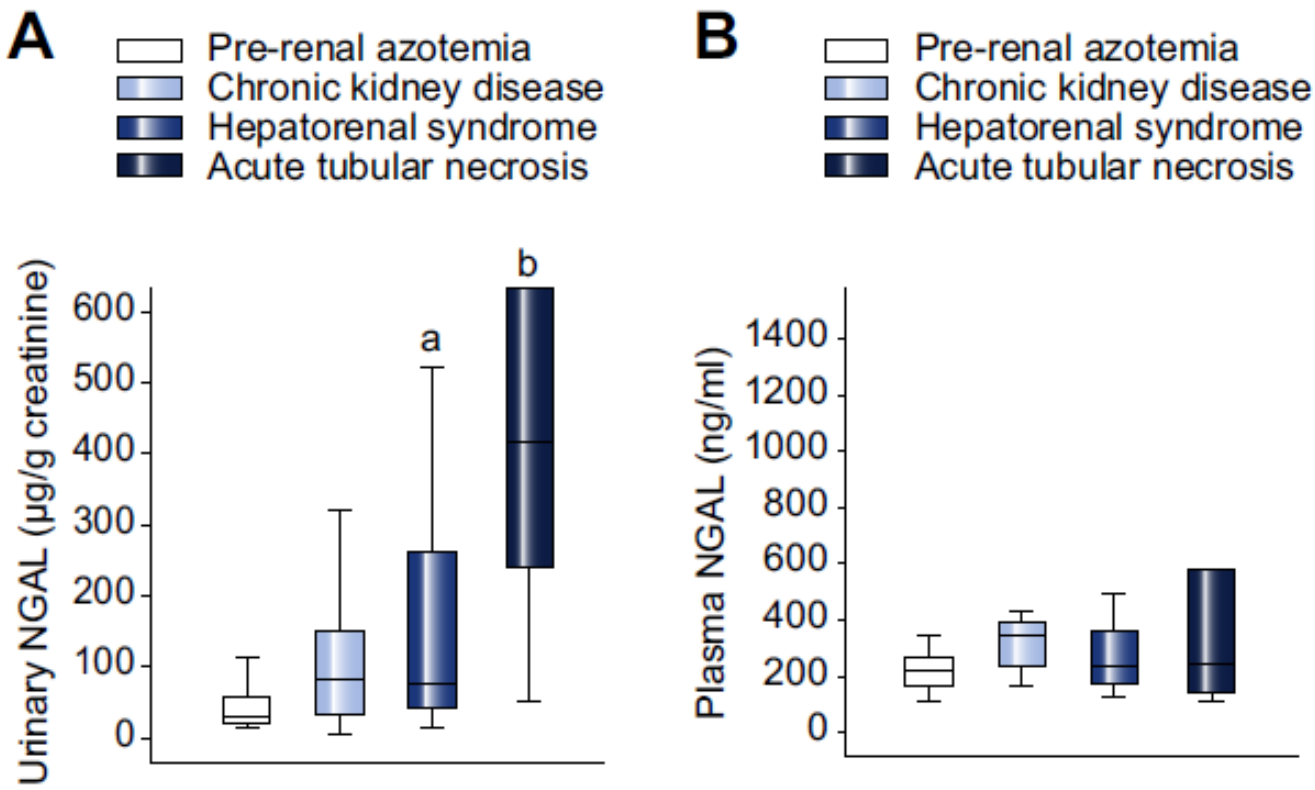


Fig. 1. Box-plot of (A) urine and (B) plasma (NGAL)

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis

Claudia Fagundes[1,2,3,4], Marie-Noëlle Pépin[1,2,3,4], Mónica Guevara[1,2,3,4], Rogelio Barreto[1,2,3,4], Gregori Casals[2,3,5], Elsa Solà[1,2,3,4], Gustavo Pereira[1,2,3,4], Ezequiel Rodríguez[1,2,3,4], Elisabet Garcia[2], Verónica Prado[1,2,3,4], Esteban Poch[2,6], Wladimiro Jiménez[2,3,5], Javier Fernández[1,2,3,4], Vicente Arroyo[1,2,3,4], Pere Ginès[1,2,3,4,*]

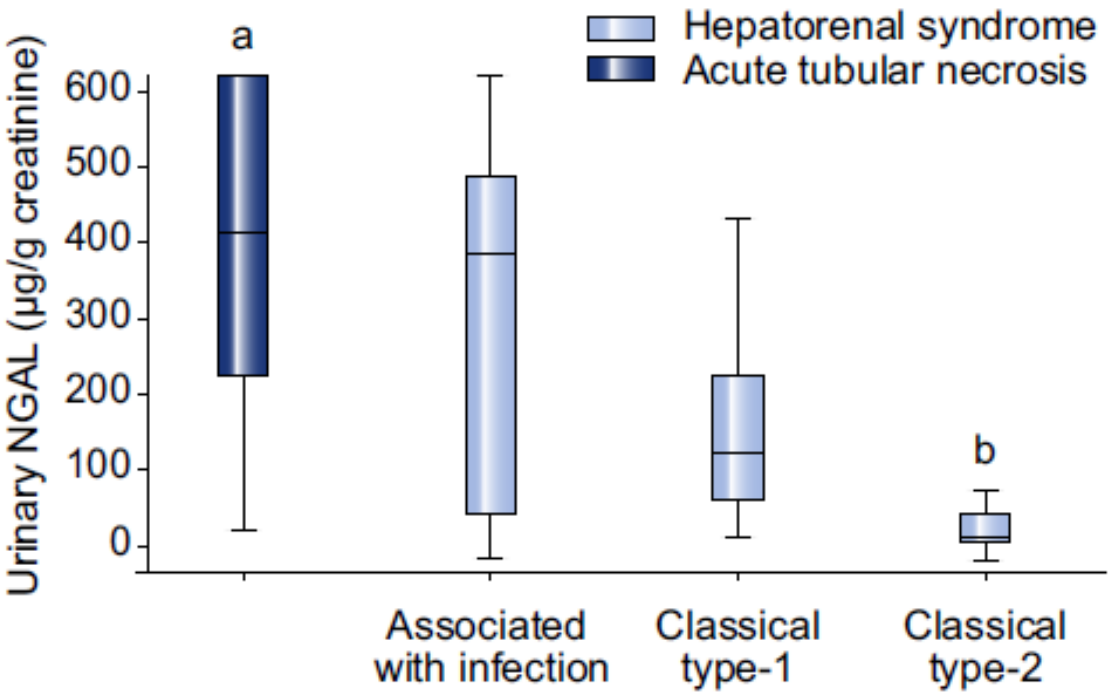
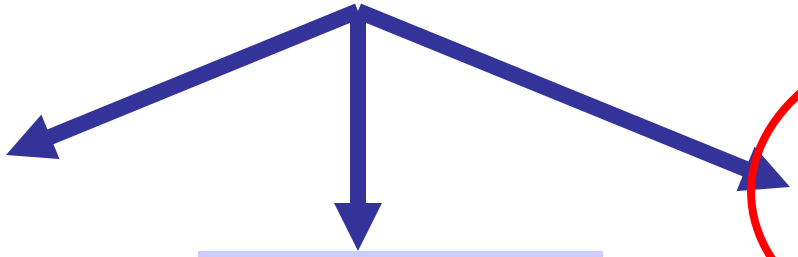


Fig. 2. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in patients with acute tubular necrosis (ATN) and different types of hepatorenal syndrome (HRS): HRS associated with infection; classical type-1 HRS; and classical type-2 HRS. The boxes represents the 25th percentile (bottom line),

Papel potencial de los biomarcadores en la IRA



Diagnóstico precoz

Agresión única
Momento conocido
-BCP
-Contraste
-DGF en TR
-Trauma
-Quimioterapia

Agresión múltiple
Momento indefinido
-Sepsis
-SDRS
-Crítico

Diagnóstico diferencial

-Localización tubular (proximal vs distal)

-Etiología: toxina, Isquemia, sepsis

-NTA vs prerrenal

-IRA vs IRC

Pronóstico

-Gravedad AKI

-Necesidad TSR

-Duración AKI

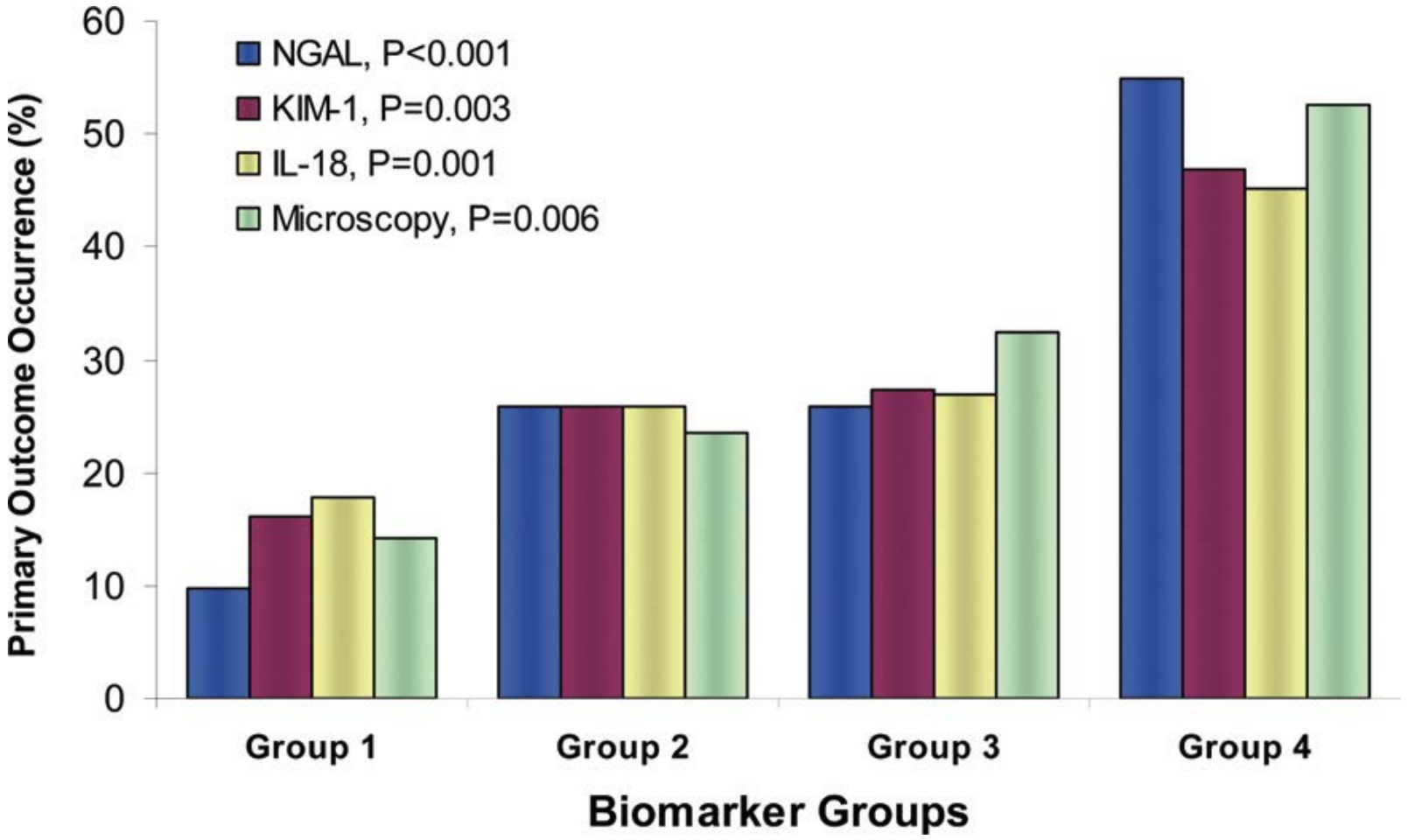
-Respuesta tto

-Estancia

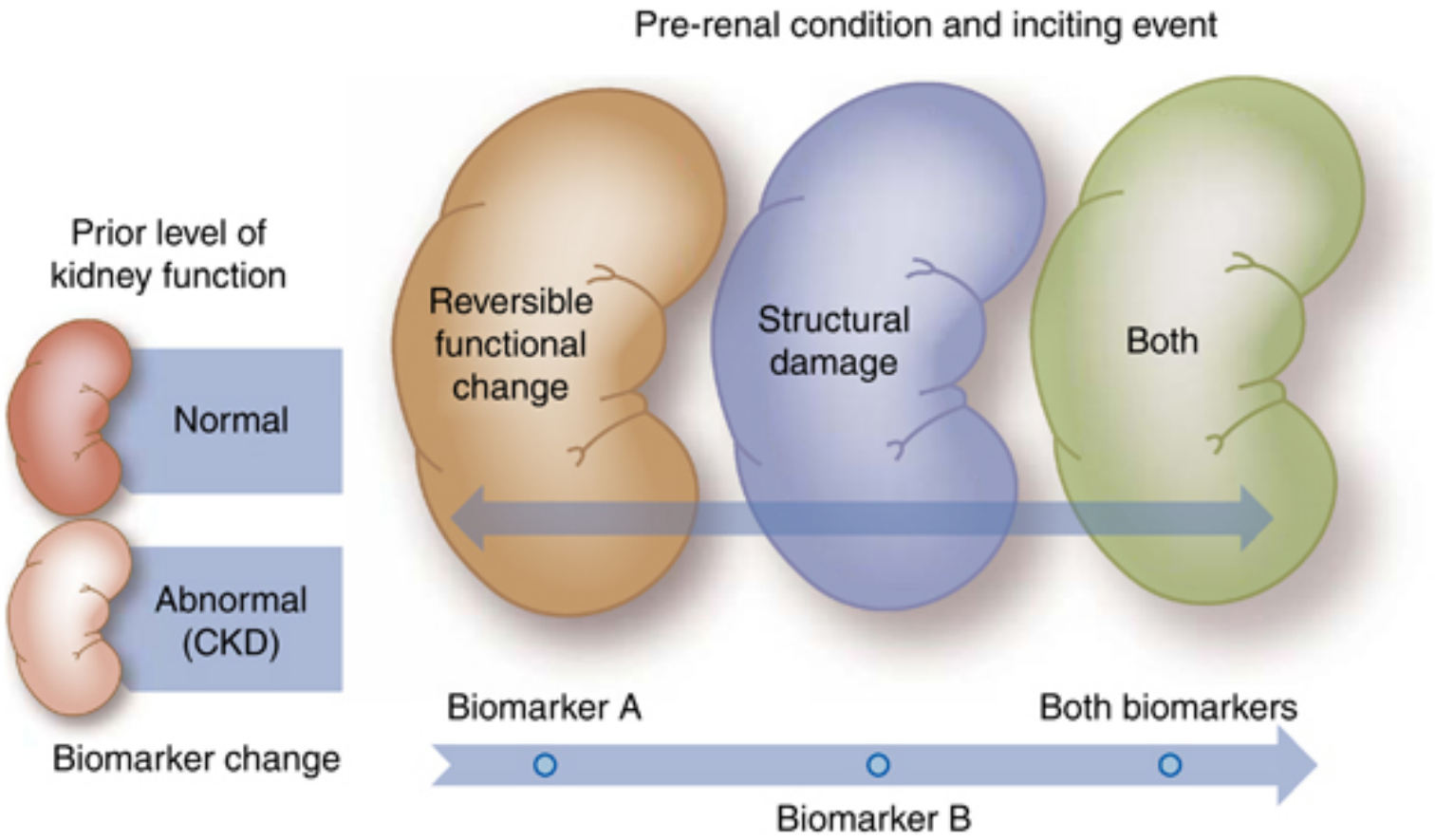
-Mortalidad

Clin Nephrol 2007; 68:269-278

Risk of Poor Outcomes with Novel and Traditional Biomarkers at Clinical AKI Diagnosis

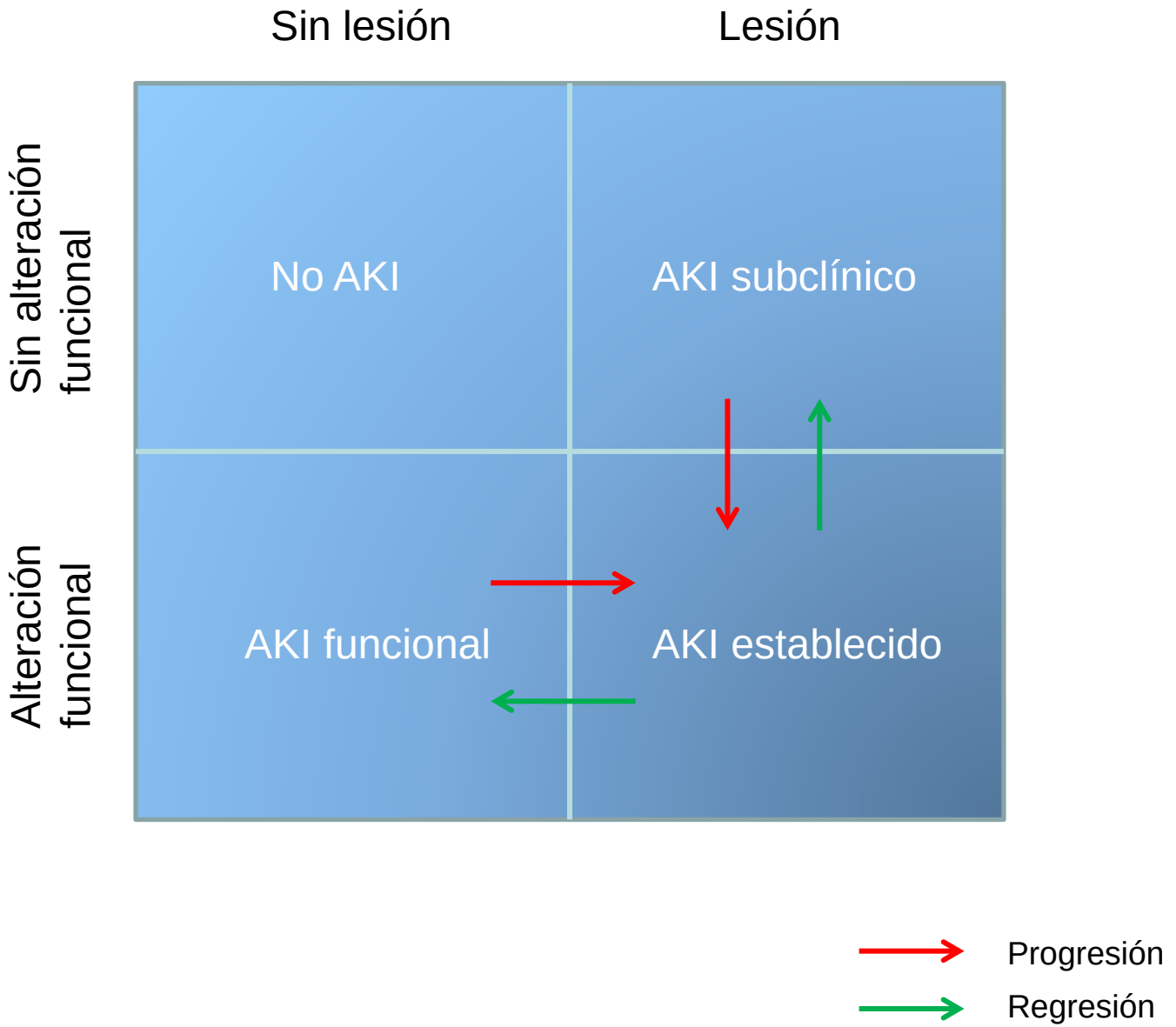


Hall IE, et al. Clin J Am Soc Nephrol 6: 2740–2749, 2011.



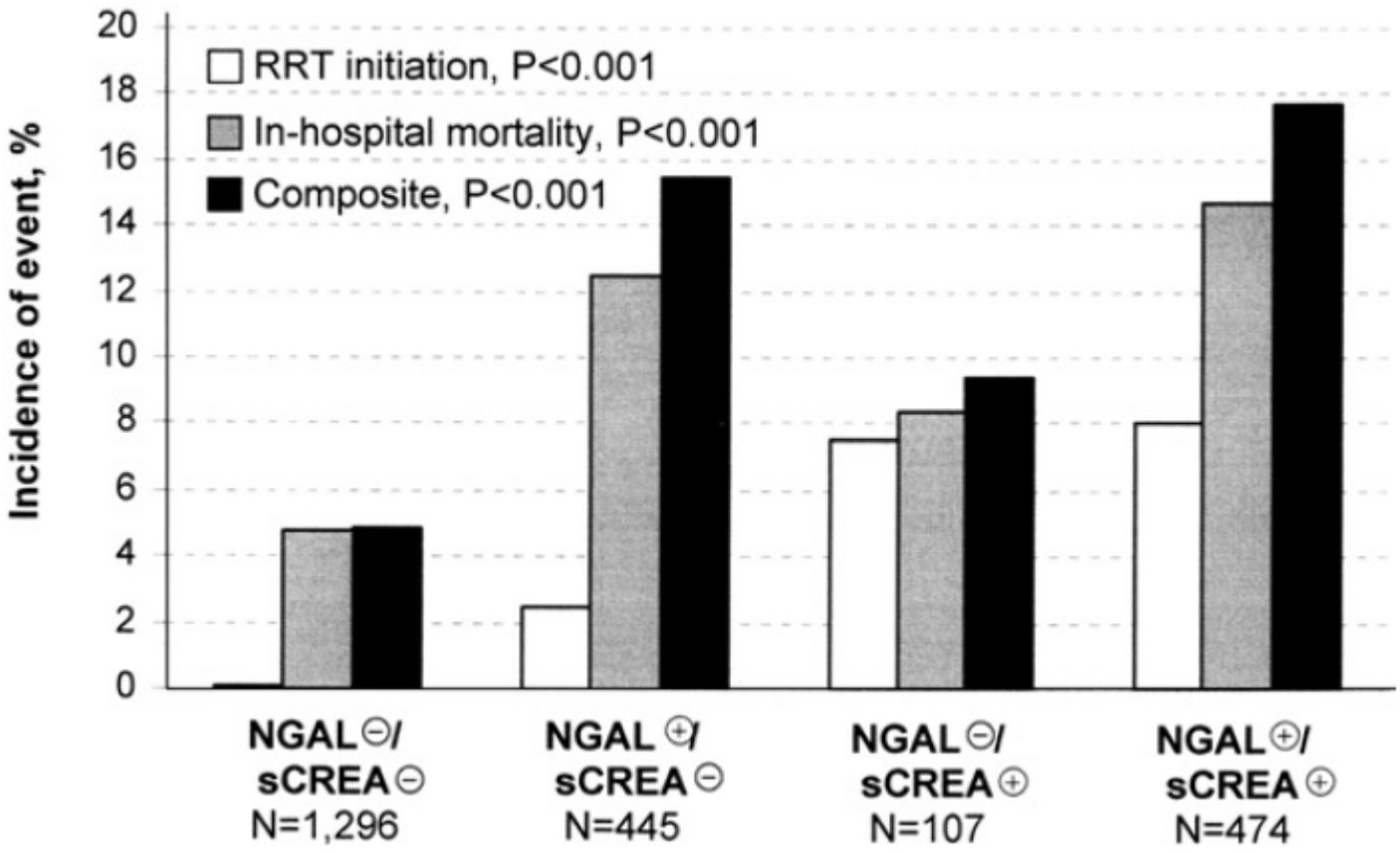
Murray PT et al, Kidney Int, 2014

Biomarcadores de lesión y espectro de la IRA-AKI



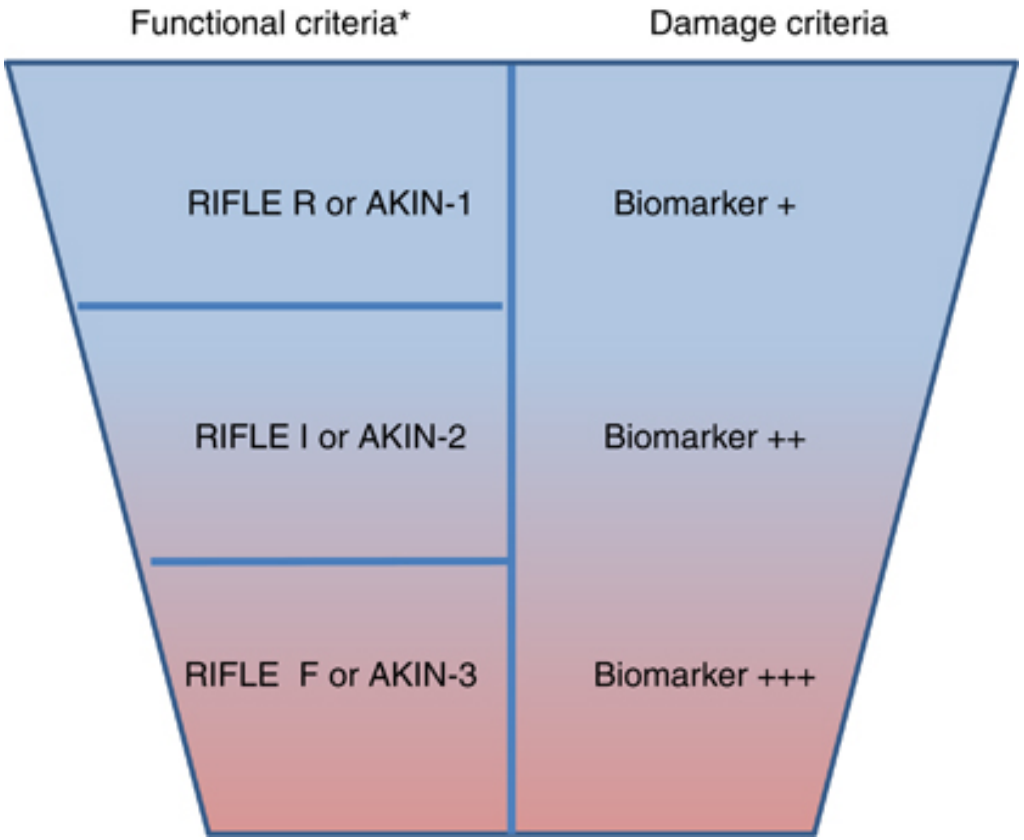
Murray PT et al, Kidney Int, 2014

The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury



Haase M, et al. J Am Coll Cardiol 2011;57:1752–61

Propuesta de estadiaje funcional y de lesión



Murray PT et al, Kidney Int, 2014

Biomarcadores en la IRA

- La mayoría de biomarcadores nuevos rinden bien en estudios transversales de detección de IRA
  - Marcadores establecidos (diuresis, creatinina) también
- La mayoría de biomarcadores nuevos detecta AKI antes que la creatinina…
  - Pero aún no disponemos de terapia específica
- Algunos biomarcadores nuevos son pronósticos
  - Escalas clínicas (APACHE) rinden igual de bien, no cuestan, pero no se usan

Biomarcadores en la IRA

- Necesidad imperiosa en la IRA
- Poca aplicabilidad hasta ahora
  - Complejidad de la fisiopatología de la IRA
  - Heterogeneidad de pacientes
- Diagnóstico precoz de la IRA
  - No terapéutica específica
  - Medidas preventivas: ¿deberían ser universales?
- Futuro más cercano
  - Diagnóstico diferencial
  - Pronóstico: necesidad de TRS, mortalidad, duración FRA