



## ORIGINAL

# Determinantes genéticos del riesgo y pronóstico del daño renal agudo: una revisión sistemática<sup>☆</sup>

P. Cardinal-Fernández<sup>a,b,\*</sup>, A. Ferruelo<sup>a,b</sup>, A. Martín-Pellicer<sup>a,b</sup>, N. Nin<sup>a,b</sup>,  
A. Esteban<sup>a,b</sup> y J.A. Lorente<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Recibido el 29 de noviembre de 2011; aceptado el 2 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Daño renal agudo;  
Insuficiencia renal  
aguda;  
Predisposición  
genética;  
Polimorfismo

### Resumen

**Introducción:** El daño renal agudo (DRA) es un síndrome frecuente en el paciente hospitalizado. Los factores de riesgo asociados a su desarrollo y evolución clásicamente aceptados se encuentran en relación con el ambiente o la enfermedad de base del paciente. Sin embargo, en los últimos años se ha reconocido la influencia de los factores genéticos.

**Objetivo:** Analizar la influencia de los polimorfismos genéticos en el riesgo de presentar y en la evolución del DRA. Fuente de datos: búsqueda electrónica en MEDLINE. Selección de estudios: manuscritos redactados en idioma inglés o español, publicados entre el 1/1/1995 y el 31/5/2011 y que analizaron la asociación entre polimorfismos genéticos y: (a) susceptibilidad a DRA entre pacientes versus controles sanos o entre diferentes grupos de pacientes; (b) gravedad del DRA. Criterios de exclusión: estudios publicados solo en forma de resumen, casos clínicos o estudios que incluyeran pacientes menores de 16 años, en diálisis crónica o con trasplante renal. Extracción de datos: al menos uno de los investigadores analizó cada artículo mediante formulario predefinido.

**Resultados:** Se encontraron 12 trabajos que incluyeron 4.835 pacientes. Once genes contienen polimorfismos asociados a la susceptibilidad o gravedad del DRA. Hemos clasificado estos genes de acuerdo con su función en aquellos que participan en la respuesta hemodinámica (ACE, eNOS, FNMT y COMT), respuesta inflamatoria (TNF $\alpha$ , IL10, IL6, HIP-1A, EPO), estrés oxidativo (NAPH oxidasa) y en el metabolismo lipídico (APOE). Solo los genes de APOE, ACE y receptor AT1 han sido analizados en más de un estudio.

**Conclusión:** La susceptibilidad y gravedad del DRA están relacionadas con factores genéticos que están implicados en distintos mecanismos fisiopatológicos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> El Dr. Pablo Cardinal-Fernández es becario del Programa Marie Curie (PI-NET: ITTN 264864).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablocardinal@hotmail.com (P. Cardinal-Fernández).

**KEYWORDS**

Susceptibility to acute renal damage; Genetic predisposition; Polymorphism; Susceptibility

**Genetic determinants of acute renal damage risk and prognosis: a systematic review****Abstract**

**Introduction:** Acute renal damage (ARD) is a frequent syndrome in hospitalized patients. It is well accepted that ARD susceptibility and outcome are related to environmental risk factors and to the patient premorbid status. Recently, host factors have also been recognized as important in ARD predisposition and evolution.

**Objective:** To analyze genetic influences related to the risk and severity of ARD. Data source: MEDLINE search. Selection of studies: articles published in English or Spanish between 1/1/1995 and 31/5/2011, analyzing the association between genic polymorphisms and (a) ARD susceptibility in patients versus healthy controls or within groups of patients; or (b) ARD severity. Exclusion criteria: studies published only in abstract form, case reports or including patients less than 16 years of age, on chronic dialysis or having received a renal transplant. Data extraction: at least one investigator analyzed each manuscript and collected the information using a predefined form.

**Results:** We identified 12 relevant studies that included 4835 patients. Eleven genes showed polymorphisms related to ARD susceptibility or severity. They were related to cardiovascular regulation (ACE I/D, eNOS, FNMT and COMT), inflammatory response (TNF $\alpha$ , IL10, IL6, HIP-1 $\alpha$ , EPO), oxidative stress (NAPH oxidase) and lipid metabolism (APO E). Only APO E, ACE and AT1 receptor have been analyzed in more than one study.

**Conclusion:** ARD susceptibility and severity is influenced by genetic factors, which are multiple and involve different physiopathological mechanisms.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

El daño renal agudo (DRA) es una entidad grave y frecuente en el enfermo crítico. Su expresión clínica es muy variable, desde una leve elevación de la concentración sérica de la creatinina hasta la anuria y necesidad de técnicas de reemplazo de la función renal<sup>1</sup>. Su incidencia entre los pacientes hospitalizados es del 7% aproximadamente<sup>2</sup>, alcanzando el 40% en pacientes críticos con sepsis<sup>3</sup>. En España, Herrera-Gutiérrez et al.<sup>4</sup> en un estudio multicéntrico realizado en 1999 (FRAMI) encontraron que su incidencia al ingreso del paciente en la UCI fue del 5,7%.

La respuesta del huésped ante los estímulos ambientales es específica para cada individuo y está influida por su estructura genética. Dos personas no cosanguíneas comparten el 99,9% de la secuencia nucleotídica. Sin embargo, el relativamente pequeño 0,1% que las diferencia es suficiente para determinar el carácter individual dentro de la especie<sup>5</sup>. La base de esta variabilidad reside en los polimorfismos genéticos, que son variantes en la cadena de ADN en una posición específica (locus) que determina la existencia de al menos dos alelos distintos<sup>6</sup>. Por convención, el más frecuente es denominado nativo, y el resto polimórficos. Estas variantes pueden ser: (a) de un solo nucleótido, constituyendo un polimorfismo de nucleótido simple (*single nucleotide polymorphism, SNP*); (b) de una secuencia, en cuyo caso el polimorfismo está definido por la inserción o delección del fragmento; (c) variantes en el número de repeticiones de una determinada secuencia<sup>6-9</sup>.

La influencia de los polimorfismos se ejerce: (a) directamente, debido a la modificación del riesgo por el polimorfismo; (b) como grupo «ligado» o haplotipo, debido a la modificación del riesgo por un conjunto de polimorfismos que se localizan en regiones próximas de la secuencia del ADN y por lo tanto no se recombinan; (c) como grupo «no

ligado» o combinación de polimorfismos, debido a la modificación del riesgo por variantes genéticas que no se heredan de forma conjunta ni están cercanas en la cadena de ADN, pero que determinan un riesgo particular si coinciden en el genoma de la misma persona<sup>10</sup>. El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar la evidencia disponible sobre la influencia que ejercen los polimorfismos genéticos en el riesgo de presentar y en la evolución del DRA.

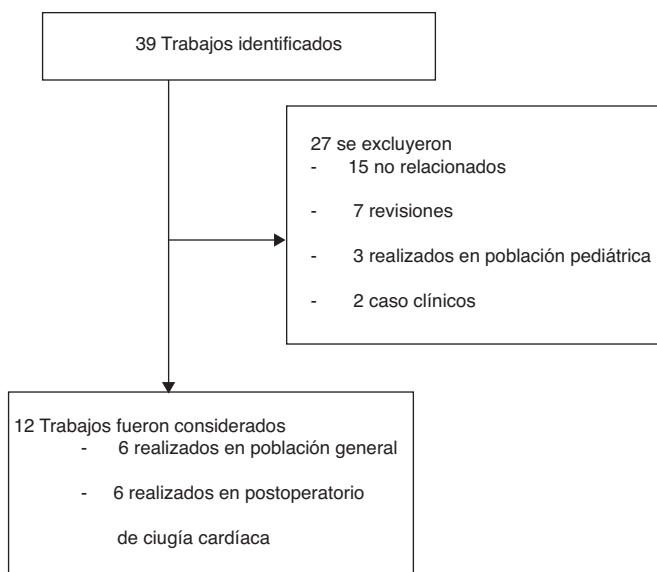
**Material y métodos**

Se incluyeron artículos publicados en inglés o español que analizaron la asociación entre polimorfismos y: (a) susceptibilidad al DRA entre pacientes *versus* individuos sanos, y entre diferentes grupos de pacientes; (b) gravedad del DRA. Se excluyeron estudios publicados solo en forma de resumen, casos clínicos o que incluyeron pacientes menores de 16 años, en diálisis crónica o con trasplante renal.

**Estrategia de búsqueda**

Se realizó la búsqueda en el US National Institute of Health, National Library of Medicine (MEDLINE) de los estudios publicados entre el 1 de enero del 1995 y el 31 de mayo del 2011, utilizando los siguientes términos MeSH: «Acute Kidney Injury/genetics»; «Acute Kidney Injury» and «Genes»; «Acute Kidney Injury» and «Polymorphism, Genetic»; «Acute Kidney Injury» and «Disease Susceptibility»; «Acute Kidney Injury» and «Genetic Predisposition to Disease»; «Acute Kidney Injury» and «Genetic Testing»; «Renal Replacement Therapy» and «Genes».

Se seleccionaron todos los títulos y resúmenes que potencialmente podrían cumplir los criterios de inclusión para un análisis manual del texto completo. Posteriormente, se



**Figura 1** Diagrama de flujo para la selección de los trabajos.

revisó la bibliografía incluida en los artículos seleccionados con el fin de identificar potenciales estudios adicionales.

En virtud de las características particulares de la cirugía cardíaca (momento del insulto conocido, factor desencadenante siempre quirúrgico y convalecencia posquirúrgica habitualmente en unidades especiales) se decidió organizar el análisis en 2 grupos de estudios: (a) población general y (b) postoperatorio de cirugía cardíaca.

De cada artículo seleccionado se extrajo la siguiente información: primer autor, fecha de publicación, número de participantes, procedencia de la población, diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión, polimorfismo analizado, carácter observado y estimaciones de los desenlaces estudiados (*odds ratio*, riesgo relativo).

## Resultados

Se identificaron 39 trabajos; se excluyeron 27 y se analizaron 12 (fig. 1). Los polimorfismos asociados con la susceptibilidad o evolución del DRA se presentan en la tabla 1.

### Población general

#### Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Du Cheyron et al.<sup>11</sup> analizaron la influencia del polimorfismo inserción (I)/deleción (D) de la ECA en un grupo de enfermos mayores de 18 años, de raza blanca, sin enfermedad renal crónica, admitidos a la UCI por diversas patologías (cardiovascular, n= 36; neurológica, n= 42; pulmonar, n= 52; traumática, n= 8; gastrointestinal, n= 20; y no especificada, n= 20). El análisis multivariado demostró que la edad mayor de 75 años, el SAPS II, la presencia de infección, la necesidad de vasopresores al ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el genotipo II (homocigoto «inserción») se asociaron independientemente al desarrollo de DRA. Con el propósito de evaluar la funcionalidad de la variante génica se midió la actividad de la ECA en suero obtenido durante las primeras 24 horas del ingreso en la UCI. Encontraron

que los enfermos con genotipo II e ID presentaban niveles similares de ECA ( $20 \pm 14$  vs  $22 \pm 18$  U; diferencia no significativa) pero significativamente menores a los hallados en pacientes DD ( $30 \pm 23$  U, P: <0,05 respecto a los otros grupos). Recientemente, Pedroso et al.<sup>12</sup> analizaron la asociación entre los polimorfismos de la ECA I/D y el -262 A/T con la evolución del DRA, evaluada mediante el SOFA renal en un grupo de 153 pacientes mayores de 18 años admitidos en la UCI. Se excluyeron pacientes HIV positivos, embarazadas o en período de lactancia, o recibiendo tratamiento inmunosupresor. No encontraron asociación entre ninguno de los genotipos y la evolución del DRA ni en la necesidad de terapia de reemplazo renal.

#### Citoquinas

Jaber et al.<sup>13</sup> analizaron la influencia de los SNP -308G/A del gen del factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , y -1082 G/A del gen de la interleuquina (IL) 10 en la evolución de 67 pacientes hospitalizados que requirieron diálisis como tratamiento del DRA. El porcentaje de pacientes vivos a los 28 días del ingreso en función de la combinación de genotipos fue el siguiente: 71% para TNF $\alpha$  GG y IL 10 AA; 57% para TNF $\alpha$  GG y IL10 GG; 45% para TNF $\alpha$  AA o GA y IL10 GG y TNF $\alpha$  GA o AA y IL10 AA 17%. La influencia de los genotipos en la secreción de citoquinas fue evaluada *ex vivo* mediante estimulación de leucocitos obtenidos de los pacientes con endotoxina de *Escherichia coli*. Encontraron que los genotipos TNF $\alpha$  GA o AA se asociaron con una mayor concentración de TNF $\alpha$  respecto al GG (508 vs 161 pg/ml; P: 0,002); de forma similar la concentración fue superior en pacientes con genotipo IL10 GG respecto al IL10 AA (41 vs 77 pg/ml; P: 0,03).

#### Estrés oxidativo

En 200 individuos consecutivamente hospitalizados por DRA y en los cuales se consultó al nefrólogo, Perianayagam et al.<sup>14</sup> analizaron la asociación entre los polimorfismos de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) p22phox +242 C/T y la catalasa -262 C/T respecto a la evolución clínica. Se excluyeron del estudio los pacientes en diálisis crónica, embarazo, que habían recibido un trasplante de órganos en el último año o que sufrían uropatía obstructiva. Hallaron que el alelo T (TT o CT) en la posición +242 del gen NADPHp22phox se asoció a una duración de la estancia hospitalaria más prolongada (17 vs 11 días, P: 0,02) y una mayor frecuencia del desenlace combinado hemodiálisis y/o mortalidad (ajustado por raza, sexo, edad, SAPS II e insuficiencia renal crónica). Contrariamente, el -262 de la catalasa no se asoció a ninguno de los eventos analizados. En plasma obtenido al momento del enrolamiento se encontró que las concentraciones de nitrotirosina eran mayores en los portadores del genotipo NADPH oxidasa p22phox +242 TT respecto a los portadores de genotipo CC.

#### Factor inducible por la hipoxia 1 $\alpha$ (FIH)

Kolyada et al.<sup>15</sup> analizaron la relación entre el SNP HIF1 $\alpha$  +1772 C/T y la evolución clínica en 241 pacientes hospitalizados por DRA. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que en el trabajo previo de Perianayagam et al.<sup>14</sup>. El alelo T (CT o TT) se asoció a un incremento en los desenlaces combinados (a) riesgo de muerte y/o

**Tabla 1** Polimorfismos genéticos asociados a daño renal agudo

Autor	País	Fenotipo observado	Polimorfismo y/o haplotipo	Alelo de riesgo	Resultado
<i>Población general</i>					
Du Cheyron <sup>11</sup>	Francia	Susceptibilidad al DRA entre paciente críticos	ECA I/D	II	OR 6,5 (2,4-17,7)
Jaber <sup>13</sup>	Inglaterra	Mortalidad asociada al DRA	TNF $\alpha$ -308	GA/AA	RR 2,47 (1,06-5,77)
Perianayagam <sup>14</sup>	Estados Unidos	Mortalidad asociada al DRA	TNF $\alpha$ -308 & IL10 -1082	GA/AA & AA	RR 5,17 (1,63-16,44)
		Necesidad de hemodiálisis y/o mortalidad asociada al DRA	NAPH Oxidasa p22phox +242	Alelo T	OR 2,11 (1,10-3,75)
Kolyada <sup>15</sup>	Estados Unidos	Necesidad de diálisis y/o mortalidad asociado al DRA	FIH 1 $\alpha$ +1772	Alelo T	OR 3,87 (1,70- 8,01)
		Necesidad de ventilación mecánica, hemodiálisis o mortalidad asociado al DRA	FIH 1 $\alpha$ +1772	Alelo T	OR 4,73 (2-14-10,47)
Alam <sup>16</sup>	Estados Unidos	Susceptibilidad al DRA respecto a controles sanos	FNMT +1543	Alelo G	OR 2,19 (1,04-4,60)
		Mortalidad asociada al DRA	FNMT -161	Alelo A	OR 0,58 (0,35 - 0,99)
		Shock asociado al DRA	FNMT -161	Alelo A	OR 0,63 (0,40- 1,00)
		Mortalidad asociada al DRA	FNMT -161/ + 1543	A./A.	OR 0,60 (0,37-0,99)
		Shock asociado al DRA	FNMT -161/ + 1543	A./A.	OR 0,65 (0,42 - 1,00)
<i>Postoperatorio de Cirugía Cardíaca</i>					
Popov <sup>17</sup>	Alemania	Necesidad de reemplazo renal entre pacientes con DRA	EPO rs 1617640	AA	OR 3,25 (1,39- 7,62)
Popov <sup>18</sup>	Alemania	Aclaramiento de creatinina	eNOS -786	Alelo T	Disminuye, OR no presentado
		Necesidad de sustitución de la función renal durante la hospitalización	eNOS -786	Alelo T	Aumenta, OR no presentado
Mackensen <sup>19</sup>	Estados Unidos	Máximo incremento en la creatinina plasmática	APO E	$\epsilon$ 2 y/o $\epsilon$ 3	Incremento de la creatinina plasmática
Haase-Fielitz <sup>20</sup>	Australia	Susceptibilidad al DRA entre pacientes posquirúrgicos	COMT +472	AA	OR 2,9 (1,2-7,0)
Isbir <sup>21</sup>	Turquía	Susceptibilidad al DRA entre pacientes posquirúrgicos	ECA I/D	Alelo D	Incrementa el riesgo, OR no presentado
		Susceptibilidad al DRA entre pacientes posquirúrgicos	APO E	$\epsilon$ 2 y/o $\epsilon$ 3	Incrementa el riesgo, OR no presentado
Stafford-Smith <sup>22</sup>	Estados Unidos	Máximo cambio en la creatinina plasmática postoperatorio	AGT894 & IL6 -572	C & C	Incrementa la variación en la creatinina máxima respecto a la basal

AGT: angiotensinógeno; APO E: apolipoproteína E; COMT: catecol-O-metiltransferasa; ECA: enzima convertidora de angiotensina; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; EPO: eritropoyetina; FIH: factor inducible por la hipoxia; FNMT: feniletanolamina N metiltransferasa; IL6: interleuquina 6; IL10: interleuquina 10; NADPH oxidasa: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

diálisis; y (b) muerte, diálisis y/o ventilación mecánica. Los niveles séricos del factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (VEGF)-A en el momento de ser reclutado el paciente ( $54 \pm 7$  vs  $34 \pm 4$  pg/ml;  $p = 0,008$ ) también fueron mayores en el alelo mencionado.

#### Feniletanolamina N metiltransferasa (FNMT)

Alam et al.<sup>16</sup> estudiaron la influencia de los polimorfismos FNMT -161 G/A y +1543A/G en la susceptibilidad al DRA. Compararon 194 pacientes hospitalizados por DRA y en los cuales se consultó al nefrólogo *versus* 767 pacientes no hospitalizados sin afectación renal. Todos fueron adultos caucásicos. Se excluyeron pacientes embarazadas, en diálisis crónica, trasplantados en el último año o con evidencia de uropatía obstructiva. El alelo G del SNP FNMT +1543 se asoció a un incremento en la susceptibilidad de padecer DRA, aun cuando no influyó en la evolución. Contrariamente, el SNP -161A (AA o GA) se asoció a un mejor pronóstico (menor mortalidad). Los individuos portadores del haplotipo -161A/ +1543A presentaron un menor riesgo de shock y de muerte. El genotipo FNMT -161 AA se asoció a una reducción en la concentración de adrenalina urinaria (AA 3,5 ng/mg, GA 6,7 ng/mg y GG 6,8 ng/mg,  $P: 0,04$ ). El nivel medio de noradrenalina tendió a ser mayor en el mismo genotipo (AA 29,1 ng/mg; GA 16,7 ng/mg y GG 11,8 ng/mg,  $P: 0,94$ ).

#### Pacientes sometidos a cirugía cardíaca

##### Eritropoyetina (EPO)

Popov et al.<sup>17</sup> analizaron la asociación entre el SNP rs1617640 de la EPO y la susceptibilidad del DRA en 481 pacientes caucásicos sometidos a cirugía cardíaca, sin antecedentes de reemplazo renal. Los pacientes homocigotos TT en el análisis univariado presentaron una mayor necesidad de reemplazo renal.

##### Sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS)

Popov et al.<sup>18</sup> encontraron en 497 pacientes de raza blanca, adultos, sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, que el alelo C del SNP eNOS -786 se asoció a una disminución en el aclaramiento de creatinina postoperatoria ( $55,8 \pm 31,3$  vs  $62,1 \pm 35,8$ ;  $P: 0,004$ ) y a un aumento en la necesidad de técnicas de reemplazo renal. En este estudio se excluyeron los individuos mayores de 80 años con enfermedad neoplásica conocida, en diálisis crónica o trasplantados.

##### Apolipoproteína E (APO E)

Mackensen et al.<sup>19</sup> estudiaron la influencia del genotipo APOE y de la severidad de la aterosclerosis aórtica en el desarrollo de DRA tras cirugía de revascularización miocárdica electiva en 130 pacientes. Excluyeron los individuos operados de emergencia, portadores de hepatopatía severa, accidente cerebro-vascular o enfermedad renal crónica. Las variables de función renal fueron similares entre los genotipos diferentes del  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 2$  o  $\epsilon 3$ ) y los  $\epsilon 4$ . Sin embargo, la interacción entre APOE y severidad de la aterosclerosis aórtica influyó en el máximo de creatinina sérica durante el postoperatorio. Es decir, a igual severidad en la aterosclerosis aórtica evaluada por eco doppler esofágico, los portadores

de genotipos APO distinto  $\epsilon 4$  tienen mayor concentración sérica de creatinina.

##### Catecol-O-metiltransferasa (COMT)

Haase-Fielitz et al.<sup>20</sup> estudiaron la influencia del SNP COMT +472 G/A en 260 pacientes caucásicos sometidos a cirugía cardíaca electiva. Se excluyeron los individuos medicados con inhibidores de la COMT o de la monoamino-oxidasa tipo A o B, nitritos, nitroprusiato sódico intravenoso o altas dosis de corticoides; pacientes con disfunción renal crónica; y pacientes sometidos a cirugía cardíaca de urgencia. Encontraron que el genotipo homocigoto AA se asoció a un mayor incremento de la concentración sérica de creatinina y en la necesidad de reemplazo renal en el postoperatorio. Los niveles séricos de adrenalina y noradrenalina a las 6 horas de la intervención fueron superiores entre los portadores del genotipo AA, a pesar de que no existían diferencias entre los 3 grupos en el preoperatorio.

##### Múltiples polimorfismos pertenecientes a distintas vías

Isbir et al.<sup>21</sup> hallaron que el alelo D de la ECA y los alelos distintos al  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 2$  o  $\epsilon 3$ ) en el gen de la APOE se asociaron, en el análisis univariado, a un incremento en el riesgo de padecer DRA en 248 pacientes tras el postoperatorio de revascularización miocárdica electiva. Sin embargo el SNP +1166 del gen que codifica para el receptor de angiotensina 1 (AT1) no influyó en el riesgo de DRA. También encontraron que los portadores del alelo ECA D presentaron concentraciones séricas significativamente mayores de ECA en el momento de la inducción de la anestesia y a las 12 horas de finalizada la intervención quirúrgica.

Stafford-Smith et al.<sup>22</sup> publicaron un subanálisis del Perioperative Genetics and Safety Outcome Study. Excluyeron a los pacientes en diálisis crónica, de raza distinta a la caucásica o afroamericana y a 307 participantes por falta de datos clínicos. Incluyeron a 1.464 pacientes caucásicos y a 207 afroamericanos sometidos a cirugía de revascularización miocárdica electiva, analizando 12 polimorfismos pertenecientes a los genes ECA, angiotensinógeno (AGT), receptor de angiotensina (AT) 1, eNOS, IL6, TNF $\alpha$  y APOE. Tras ajustar el nivel de significación en función de las comparaciones múltiples, encontraron que en población caucásica la combinación de los polimorfismos AGT +842C y IL6 -572C se asoció a un mayor incremento en la diferencia de creatinina respecto a la preoperatoria. En población afroamericana ninguna diferencia llegó a la significación estadística.

#### Discusión

En la presente revisión encontramos que polimorfismos de 11 genes distintos se asocian a la susceptibilidad, gravedad o pronóstico del DRA en diferentes poblaciones, mientras que 4 entre los genes analizados no presentaron asociación. Se estudiaron 4.835 pacientes, con una media de participantes por estudio de 402. Solo 2 investigaciones<sup>16,22</sup> incluyeron más de 900 participantes. La reproducibilidad de los polimorfismos analizados es escasa, limitándose al gen de la APO E<sup>19,21,22</sup>, ECA I/D con su receptor AT1<sup>21,22</sup>, y ECA aisladamente<sup>11,12</sup>. Los resultados son difíciles de interpretar, pues los criterios de inclusión, los eventos finales observados, el tamaño muestral y el análisis estadístico son

diferentes. Por ejemplo, 2 de los 3 estudios que incluyen a la APO E concluyen que los alelos distintos de  $\epsilon 4$  se asocian a una peor evolución. El tercer trabajo, cuyo número de participantes es casi 4 veces mayor, no encontró asociación. De forma similar, de los 4 trabajos que estudiaron al polimorfismo ACE I/D, uno encontró que el genotipo II es el de riesgo<sup>11</sup>, otro que el alelo D es el de riesgo<sup>21</sup>, y en 2 no se encontró asociación<sup>12,22</sup>.

Las principales aplicaciones potenciales del análisis genético en la práctica clínica son:

- a. *Objetivación y cuantificación de riesgo.* La aplicación de la información genómica en la estimación del riesgo de desarrollar DRA actualmente no es de uso rutinario a pesar que la fuerza de asociación (por ejemplo, evaluada mediante la odds ratio) de los factores genéticos y clínicos son relativamente similares. Por ejemplo, el rango de OR para los factores genéticos oscila entre 0,58 y 6,50, dependiendo del polimorfismo y evento analizado. Por otro lado, en un reciente trabajo que incluyó a 1.345 pacientes sometidos a cirugía torácica<sup>23</sup> se encontró que los 4 factores clínicos independientemente asociados al DRA fueron (i) categoría de riesgo anestésico 3 o 4 de la Asociación Americana de Anestesia (OR 2,60 [1,03–6,55]), (ii) volumen espiratorio forzado en el primer segundo (OR 0,55 [0,32 - 0,96]), (iii) necesidad de vasopresores (OR 1,02 [1,0-1,03]) y (iv) duración de la anestesia (OR 1,04 [1,00–1,08]).
- b. *Generación de nuevos conocimientos etiológicos y fisiopatológicos.* Identificar los polimorfismos que se asocian al DRA y cómo influyen en la expresión de los genes respectivos aumentará el conocimiento sobre la etiología y fisiopatología del DRA.
- c. *Terapia génica.* Aún en fase experimental, ya se han probado varios procedimientos para conseguir la inserción de copias funcionales de genes defectuosos o ausentes en el genoma de un individuo<sup>24</sup>. Por ejemplo, la transfección del gen Bcl-2 en riñón de ratas con el objetivo de reducir el daño inducido por isquemia/reperfusión mediante la modulación de la vías de la apoptosis y la necrosis<sup>25</sup>.
- d. *Farmacogenética.* El análisis de la variabilidad de la respuesta a un fármaco en función del genotipo del individuo puede ayudar a alcanzar el mayor beneficio terapéutico y minimizar los efectos adversos<sup>10</sup>. Por ejemplo, el último paso en la formación de la adrenalina desde la noradrenalina está mediado por la enzima FNMT. Alam et al.<sup>16</sup> encontraron que el alelo A del SNP -161 FNMT se asocia a una menor mortalidad y que los homocigotos AA presentaron menores niveles urinarios de adrenalina y mayores de noradrenalina. Por tanto, se podría plantear que los individuos portadores del polimorfismo SNP -161AA en el gen FNMT se beneficiarían del uso de fármacos vasoactivos no catecolaminérgicos en lugar de fármacos catecolaminérgicos. El SNP COMT +472 G/A, que determina la sustitución del aminoácido valina por metionina en el codón 158, disminuye la concentración de la enzima y propicia su transformación en una forma termolábil<sup>22,26</sup>. Dado que la COMT es esencial para la degradación de las catecolaminas en el riñón, el hallazgo de Haase-Fielitz et al.<sup>20</sup> de que el genotipo AA se asocia a mayor riesgo de DRA y shock,

podría estar asociado al fenómeno de desensibilización de las catecolaminas. Esta interpretación está apoyada por el hecho de que la concentración sérica de adrenalina y noradrenalina a las 6 horas de la cirugía fueron mayores. La asociación génica descrita y la hipótesis fisiopatológica planteada, de confirmarse, también sería relevante, pues los pacientes con este tipo de genotipos podrían formar otro grupo que se beneficiase del uso de vasopresores no catecolaminérgicos.

A pesar de las potenciales aplicaciones de este nuevo conocimiento genético, la información aún es parcial y difícil de interpretar. Por ejemplo, el estrés oxidativo es un importante mecanismo etiopatogénico en el DRA. El SNP p22phox +242 C/T, que determina la sustitución del aminoácido histidina por tirosina en la posición 72 del polipéptido, modula la afinidad de unión al grupo hem y por tanto la actividad de la enzima<sup>27–29</sup>. El alelo T se asocia a una menor actividad respiratoria en células endoteliales<sup>28</sup> y en neutrófilos humanos<sup>29</sup>. Sin embargo, los estudios que han analizado la influencia del SNP +242 en los biomarcadores de lipoperoxidación han encontrado resultados disímiles. La nitrotirosina es el producto de la nitración de la tirosina por especies reactivas del nitrógeno tales como el anión peroxinitrito y dióxido de nitrógeno, por lo cual es considerada un marcador del estrés oxidativo dependiente del óxido nítrico. Paradójicamente, en el estudio de Perianayagam et al.<sup>14</sup> se encontró que el genotipo NADPH oxidasa p22phox +242 TT se asoció a mayores niveles de nitrotirosina. El grupo de investigadores plantearon como posible explicación la existencia de un ligamiento entre este SNP y otro polimorfismo, desconocido en el momento actual, que fuese realmente el responsable de ejercer la influencia genética.

Un segundo ejemplo de las dificultades existentes en la interpretación de los resultados lo constituye el SNP FIH 1 $\alpha$  +1772. La hipoxia representa un papel en el desarrollo del DRA. El FIH 1 $\alpha$  se activa ante el déficit de oxígeno y estimula un conjunto de genes cuyo objetivo es aumentar la resistencia celular ante la hipoxia<sup>30</sup>. El SNP HIF1 $\alpha$  +1772 C/T, que determina la sustitución del aminoácido prolina por serina en la posición 582 de la proteína, está asociado a un aumento en la transcripción del gen. El hallazgo de Kolyada et al.<sup>15</sup> es inesperado dado que *a priori* el aumento en la expresión de este grupo de genes debería aumentar la resistencia ante la hipoxia. Es posible que el aumento en la expresión del gen genere una respuesta excesiva que podría perdurar en el tiempo aún después de resuelta la isquemia, y por lo tanto terminaría comportándose como una respuesta adversa o mal adaptativa.

La investigación clásica se centra en la identificación de los componentes de los sistemas biológicos<sup>31</sup>. El vertiginoso desarrollo tecnológico ha permitido un cambio en el paradigma hacia uno holístico, en el cual se consideran redes biomoleculares complejas en conjunto y se intenta explicar las patologías o los fenotipos en virtud de la interacción entre genoma, expresión génica y ambiente, de acuerdo con un abordaje de biología de sistemas. La aproximación por genes candidatos fue la estrategia empleada en todas las publicaciones consideradas. Esta metodología, de gran fortaleza al momento de interpretar los resultados, consiste en analizar la asociación entre polimorfismos de

genes que integran las vías fisiopatológicas con un carácter observable. Sin embargo, los estudios se limitan a relativamente pocos polimorfismos. Los estudios que analizan todo el genoma (*genome-wide association studies*, GWAS) permiten la exploración global de las variantes incluidas en la secuencia nucleotídica y han sido exitosos para identificar asociaciones con numerosas enfermedades complejas<sup>32</sup>. Esta estrategia no ha sido empleada todavía en el DRA.

En los últimos años, los desafíos que presentan los estudios genéticos y genómicos se han expandido. En el DRA se requerirá el conocimiento de secuencias genómicas y exómicas y su caracterización funcional; del orden y magnitud de activación/inhibición de determinados genes; y de su interacción con los niveles de regulación epigenéticos y con el ambiente<sup>33-35</sup>.

## Conclusiones

La estructura genética del paciente influye en la susceptibilidad del DRA así como en su gravedad y evolución una vez establecida. Este nuevo conocimiento podría ser empleado en la práctica clínica para (a) objetivar y cuantificar el riesgo, (b) generar nuevo conocimiento etiológico y fisiopatológico, (c) diseñar nuevos tratamientos basados en la terapia génica y (d) predecir la respuesta a determinados fármacos.

Actualmente, todos los trabajos publicados utilizan una aproximación por genes candidatos, lo cual limita sustancialmente la interpretación de los resultados. En el futuro, la realización de investigaciones capaces de analizar miles de polimorfismos de todo el genoma (GWAS) en gran número de personas, de distintas edades, razas y áreas geográficas podría mejorar el conocimiento actualmente disponible.

## Financiación

La investigación que ha dado lugar a estos resultados ha recibido financiación del Séptimo Programa Marco de la Unión Europea PM7/2010 en virtud del acuerdo de subvención n.º 26486 y la colaboración del: Instituto de Salud Carlos III (FIS 08/1726), Fundación Mutua Madrileña (AP /67842009) y Fundación Lilly-España.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, Esteban A, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock*. 2010;34:109-16.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74:243-8.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:930-6.
- Herrera-Gutierrez ME, Seller-Perez G, Maynar-Moliner J. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva*. 2006;30:260-7.
- Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine-a primer. *N Engl J Med*. 2002;347:1512-20.
- Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA*. 2009;301:74-81.
- Raggio V, Roche L. Perfil genómico de riesgo en la práctica clínica. *Rev Med Urug*. 2009;25:45-58.
- Sirgo G, Rello J, Bodí M, Díaz E, Pérez-Vela JL, Hernández G, et al. Polimorfismo genético en el paciente crítico (I). Aspectos generales, inflamación y sepsis. *Med Intensiva*. 2003;27:24-31.
- Sirgo G, Rello J, Bodí M, Díaz E, Pérez-Vela JL, Hernández G, et al. Polimorfismo genético en el paciente crítico. Parte II: aplicaciones especiales de los polimorfismos genéticos. Farmacogenética y terapia génica. *Med Intensiva*. 2003;27:181-7.
- Cardinal-Fernandez P, Nin N, Lorente JA. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a genomic perspective. *Med Intensiva*. 2011;35:361-72.
- Du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, Terzi N, Guillotin D, Bouchet B, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3178-83.
- Pedroso JA, Paskulin D, Dias FS, De França E, Alho CS. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and -262A > T ACE polymorphisms. *J Bras Nefrol*. 2010;32:182-94.
- Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, et al. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine*. 2004;25:212-9.
- Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, Wald R, MacKinnon RW, Li L, et al. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:255-63.
- Kolyada AY, Tighiouart H, Perianayagam MC, Liangos O, Madias NE, Jaber BL. A genetic variant of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;75:1322-9.
- Alam A, O'Connor DT, Perianayagam MC, Kolyada AY, Chen Y, Rao F, et al. Phenylethanolamine N-methyltransferase gene polymorphisms and adverse outcomes in acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2010;114:c253-9.
- Popov AF, Schulz EG, Schmitto JD, Coskun KO, Tzvetkov MV, Kazmaier S, et al. Relation between renal dysfunction requiring renal replacement therapy and promoter polymorphism of the erythropoietin gene in cardiac surgery. *Artif Organs*. 2010;34:961-8.
- Popov AF, Hinz J, Schulz EG, Schmitto JD, Wiese CH, Quintel M, et al. The eNOS 786C/T polymorphism in cardiac surgical patients with cardiopulmonary bypass is associated with renal dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:651-6.
- MacKensen GB, Swaminathan M, Ti LK, Grocott HP, Phillips-Bute BG, Mathew JP, et al. Preliminary report on the interaction of apolipoprotein E polymorphism with aortic atherosclerosis and acute nephropathy after CABG. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:520-6.
- Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Lambert G, Matalanis G, Story D, et al. Decreased catecholamine degradation associates with shock and kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1393-403.
- Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2007;10:E439-44.
- Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser, et al. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:519-30.

23. Licker M, Cartier V, Robert J, Diaper J, Villiger Y, Tschopp JM, et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:844–50.
24. Torras J, Cruzado JM, Herrero-Fresneda I, Grinyo JM. Gene therapy for acute renal failure. *Contrib Nephrol*. 2008;159:96–108.
25. Chien CT, Chang TC, Tsai CY, Shyue SK, Lai MK. Adenovirus-mediated bcl-2 gene transfer inhibits renal ischemia/reperfusion induced tubular oxidative stress and apoptosis. *Am J Transplant*. 2005;5:1194–203.
26. Weinshilboum RM, Raymond FA. Inheritance of low erythrocyte catechol-o-methyltransferase activity in man. *Am J Hum Genet*. 1977;29:125–35.
27. Inoue N, Kawashima S, Kanazawa K, Yamada S, Akita H, Yokoyama M. Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22phox gene in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97:135–7.
28. Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Functional effect of the C242T polymorphism in the NAD(P)H oxidase p22phox gene on vascular superoxide production in atherosclerosis. *Circulation*. 2000;102:1744–7.
29. Wyche KE, Wang SS, Griendling KK, Dikalov SI, Austin H, Rao S, et al. C242T CYBA polymorphism of the NADPH oxidase is associated with reduced respiratory burst in human neutrophils. *Hypertension*. 2004;43:1246–51.
30. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000;88:1474–80.
31. Roukos DH. Networks medicine: from reductionism to evidence of complex dynamic biomolecular interactions. *Pharmacogenomics*. 2011;12:695–8.
32. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:9362–7.
33. Alberts B. Model organisms and human health. *Science*. 2010;330:1724.
34. Blaxter M. Genetics. Revealing the dark matter of the genome. *Science*. 2010;330:1758–9.
35. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol*. 2010;28:1069–78.