



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

COMPORTAMIENTO DEL CCL-14 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2024/25

AUTORA: LAURA TRUJILLO GARCÍA

TUTOR: DR. PABLO JORGE MONJAS

COTUTOR: PEDRO MARTÍNEZ DE PAZ

COMPORTAMIENTO DEL CCL-14 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Estudio realizado con el servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
Definiciones:.....	4
Lesión renal aguda:	5
CCL-14:	6
Justificación del tema:.....	7
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	7
Hipótesis:	7
Objetivos:	8
MATERIAL Y MÉTODOS	8
Diseño:	8
Población a estudio:.....	8
Clasificación de los pacientes:	8
Cuidados del paciente:	8
Variables a estudiar:.....	8
Análisis estadístico:	9
RESULTADOS	9
Características de la muestra:.....	9
Predicción de LRA persistente:	10
Mortalidad:	10
Diferencias entre pacientes con CCL-14 elevado y CCL-14 reducido:	10
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIÓN.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17
PÓSTER.....	19

RESUMEN

Introducción: La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico amplio y heterogéneo que aparece aproximadamente en la mitad de los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos, asociando mayor morbi-mortalidad. En función de su duración podemos clasificarla en LRA transitoria (< 48h) y persistente (> 48h y < 7 días), siendo ésta última la que asocia peor pronóstico por mayor morbi-mortalidad. El diagnóstico de la LRA se hace atendiendo a criterios basados en las cifras de creatinina, que se elevan tardíamente. Dado que el diagnóstico precoz es clave en el manejo de la LRA persistente, se están estudiando como alternativa diversos biomarcadores de daño renal, que se elevan antes de que la función renal se deteriore.

Objetivos: Este estudio evalúa la capacidad del marcador CCL-14 de predecir la LRA severa persistente en los pacientes críticos, así como su papel como predictor de mortalidad.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, que reúne a 87 pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Críticos con LRA moderada o severa (según criterios KDIGO) a los que se realizó una medición de CCL-14 en orina.

Conclusión: El estudio no encontró una asociación significativa entre el CCL-14 elevado y la persistencia de LRA, aunque sí una tendencia en esa dirección. Sin embargo, sí encontró una relación significativa entre el CCL-14 elevado y la mayor mortalidad.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente la mitad de los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos presentan una lesión renal aguda (LRA), asociando mayor morbi-mortalidad y riesgo de evolución hacia una enfermedad renal crónica (ERC). [1]

La relación entre la lesión renal aguda y la enfermedad renal crónica es bidireccional. La LRA es un factor de riesgo de evolución hacia ERC, debido a que el daño que sufren las nefronas disminuye la reserva funcional renal y la tasa de filtración glomerular; mientras que la ERC es el determinante principal de la susceptibilidad del paciente a sufrir un daño agudo en el contexto de una exposición a un tóxico renal por la disminución del número de nefronas funcionantes. [1]

Definiciones:

La lesión renal aguda se define como la disminución brusca de la función renal que se desarrolla en un periodo de 7 días o menos. Se trata de un síndrome clínico amplio y heterogéneo que abarca diversas etiologías y que requiere la presencia de alguno de los siguientes criterios (KDIGO [2]) para su definición:

- Aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ en 48h).
- Aumento de la creatinina sérica $\geq 1,5$ veces su valor inicial (asumiendo que ha sucedido en los 7 días previos).
- Volumen urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 horas.

En función de estos criterios, podemos diferenciar tres estadios de gravedad:

Tabla 1. Estadificación de la lesión renal aguda.

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	1,5-1,9 veces el valor basal O Aumento de $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$)	$< 0,5$ ml/kg/h durante 6-12 horas
2	2-2,9 veces el valor basal	$< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 12 horas
3	3 veces el valor basal O Aumento de la creatinina sérica a $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) O Inicio de la terapia de reemplazo renal O En pacientes < 18 años, disminución de TFGe a < 35 ml/min por $1,73\text{m}^2$	$< 0,3$ ml/kg/h durante ≥ 24 horas O Anuria durante ≥ 12 horas

Fuente: tomado de las Guías de Práctica Clínica para Lesión Renal Aguda (KDIGO [2]).

Atendiendo a la duración y la reversibilidad de la insuficiencia renal, podemos hablar de lesión renal aguda si dura ≤ 7 días; enfermedad renal aguda si dura entre 7 y 90 días; y enfermedad renal crónica si dura > 90 días. [1]

Dentro de las lesiones renales agudas, distinguimos entre LRA persistente si las alteraciones de la creatinina sérica y/o la diuresis duran $> 48\text{h}$ desde el inicio del cuadro, y LRA transitoria, si dichas alteraciones revierten rápidamente ($< 48\text{h}$). [1]

La LRA persistente se relaciona con mayor morbi-mortalidad y mayor riesgo de progresión hacia ERC que la LRA transitoria. [1]

Mientras que los términos de lesión renal aguda y de enfermedad renal crónica están bien definidos en la literatura, tanto la LRA persistente como la LRA transitoria son entidades relativamente novedosas. [1]

El riesgo del paciente de desarrollar una lesión renal aguda viene determinado por su susceptibilidad (factores de riesgo presentes en el paciente) y por la exposición (agentes nefrotóxicos). A mayor susceptibilidad, menor es la intensidad de la exposición necesaria para desarrollar una LRA persistente. [1]

Cabe destacar que los pacientes ingresados en UCI están habitualmente expuestos a sustancias potencialmente nefrotóxicas que dificultan el reconocimiento de la LRA persistente [1]. Entre las causas más frecuentes de LRA en estos pacientes encontramos la sepsis y el daño renal agudo asociado a cirugía cardíaca. [3]

Lesión renal aguda:

Tras el daño renal inicial se inician los procesos de reparación. Algunos de ellos se dirigen hacia la recuperación de la función renal sin secuelas a largo plazo y se incluyen dentro de lo que denominamos reparación adaptativa, mientras que otros se encaminan hacia la persistencia del daño renal, generalmente asociando cambios en la estructura renal, por lo que se incluyen dentro de la reparación desadaptativa. Algunos de los procesos reparadores comienzan siendo adaptativos, pero su prolongación en el tiempo los convierte en desadaptativos. [1]

Los procesos de reparación (adaptativa y desadaptativa) junto con el daño renal inicial determinan el número de nefronas perdidas de forma irreversible, y por tanto, el pronóstico a largo plazo de la función renal. [1]

Para poder manejar adecuadamente la lesión renal aguda es clave identificar de forma precoz a los pacientes con alto riesgo de evolucionar hacia LRA persistente. Teniendo en cuenta que las cifras de creatinina sérica comienzan a elevarse de forma tardía, cuando las nefronas afectadas superan el 50% [1] y el deterioro de la función renal se vuelve irreversible, es necesario encontrar otro procedimiento que permita un diagnóstico más temprano y así optimizar el manejo y mejorar el pronóstico de estos pacientes. [4]

Una alternativa puede ser la evaluación de distintos biomarcadores de predicción de daño renal, que pueden alertar sobre el daño estructural antes de que la función renal comience a deteriorarse. [4]

No obstante, la capacidad predictiva de cada biomarcador depende de la etiología de la LRA y del grupo de pacientes considerado. [1]

El estudio RUBY evaluó una serie de nuevos biomarcadores de predicción de la persistencia del daño renal, y en sus resultados el CCL-14 (ligando 14 de quimiocinas) figuraba como el más predictivo de LRA persistente en estadio 3 con un área bajo la curva (AUC) (IC 95%) de 0,83 (0,78-0,87), significativamente mayor que el del resto de biomarcadores asociados con LRA [5].

CCL-14:

CCL-14 es una citoquina implicada en la quimiotaxis leucocitaria y los procesos reparadores puestos en marcha tras un daño tisular. Se une con alta afinidad a los receptores de citoquinas CCR1 y CCR5, y con baja afinidad a CCR3. No se conoce con exactitud el papel que ejerce en la LRA, ya que no se expresa en ratas ni ratones, lo que ha dificultado su estudio en modelos animales. [5]

La lesión renal aguda genera un ambiente de inflamación renal hacia el que los monocitos circulantes son atraídos para diferenciarse y activarse hacia macrófagos, que pueden contribuir tanto a la perpetuación de la lesión como a su reparación en función del microambiente. [5]

La cantidad de CCL-14 liberada a la orina [4] refleja la extensión del daño tisular, de modo que niveles elevados conducen al reclutamiento de monocitos y linfocitos T, que en el microambiente proinflamatorio propio de la LRA, se diferencian hacia macrófagos M1 y linfocitos Th1 y amplifican el daño tisular, asociándose con la persistencia del LRA y la ausencia de recuperación. [5]

Un test diagnóstico consistente en la medición del CCL-14 en orina permitiría diferenciar a los pacientes que, debido a la persistencia de la lesión, pueden acabar requiriendo terapia de sustitución renal, de aquellos que es probable que se recuperen rápidamente sin necesidad de dicha terapia. También permitiría iniciar determinadas medidas encaminadas a la prevención de complicaciones y evolución a ERC. [5]

Además, el CCL-14 presenta características ausentes en otros marcadores, como son la mejor predicción a corto y largo plazo del pronóstico y la ausencia de interferencia con otras enfermedades crónicas (incluyendo ERC) y con factores como la hemodinámica o la tasa de filtración glomerular. [4]

Por otro lado, no se trata de un marcador específico. También está involucrado en procesos de inflamación, apoptosis, fibrosis... y se han encontrado niveles elevados en

inflamación alérgica de vías respiratorias, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, entre otros. [4]

Un objetivo secundario del estudio RUBY fue establecer los puntos de corte del biomarcador para su empleo en la actividad clínica, que fueron determinados en un ensayo clínico posterior. Estos puntos de corte fueron un límite superior de 13 ng/ml, con una especificidad del 93% (IC 95% 89%-96%), y un límite inferior de 1,3 ng/ml, con una sensibilidad del 91% (IC 95% 84%-96%), de tal forma que el intervalo entre ambos no suponía un área indeterminada sino una porción de la curva ROC que reflejaba la transición desde la zona de alta sensibilidad hacia la de alta especificidad [6]. De esta manera, la muestra quedaba dividida en:

- CCL-14 > 13 ng/ml: pacientes con el mayor riesgo de presentar LRA persistente y que necesitan una evaluación urgente para una intervención adicional.
- CCL-14 > 1,3 ng/ml y $\leq$ 13 ng/ml: pacientes que en su mayoría desarrollarán LRA persistente, y que son candidatos a iniciar medidas adicionales.
- CCL-14 $\leq$ 1,3 ng/ml: pacientes con el menor riesgo de desarrollar LRA persistente [7].

Justificación del tema:

Los resultados de varios estudios proponen el CCL-14 como un marcador prometedor tanto para el manejo clínico de la LRA como para la predicción de persistencia de la misma [5]. No obstante, debido a la modernidad del marcador son necesarios más estudios que generen mayor evidencia científica para avalar su empleo en clínica [4].

Este trabajo pretende contribuir a ello, ya que no abundan los estudios descriptivos a cuyos participantes se les haya realizado una determinación del CCL-14 en orina a su ingreso en UCI.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

Nuestra hipótesis de trabajo es que niveles altos de CCL-14 urinario se relacionan con la persistencia de la lesión renal aguda moderada-severa y con un aumento de la mortalidad.

Objetivos:

El objetivo principal del estudio es determinar retrospectivamente la relación del nivel de CCL-14 en orina con la predicción de lesión renal aguda severa persistente en pacientes críticos.

El objetivo secundario del estudio es determinar retrospectivamente la relación del nivel de CCL-14 en orina con la mortalidad en pacientes críticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, en el que han participado el Hospital de Navarra, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Este protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de las Áreas de Salud de Valladolid (PI-25-135-C TFG).

Población a estudio:

Se incluyeron un total de 87 pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Críticos que presentaron lesión renal aguda moderada o severa.

Criterios de inclusión: pacientes con daño renal agudo ingresados en una unidad de cuidados críticos a los que se les haya realizado una determinación de CCL-14 en orina en las primeras 24 horas tras el desarrollo de una lesión renal aguda moderada o severa (según criterios KDIGO).

Criterios de exclusión: pacientes trasplantados, operados de cirugía cardíaca sin derivación cardiopulmonar y pacientes sin una determinación de creatinina basal en rango de normalidad.

Clasificación de los pacientes:

Según las guías KDIGO, atendiendo al valor del pico de creatinina durante el ingreso en UCI respecto de su valor de creatinina basal (última antes del ingreso).

Cuidados del paciente:

Según protocolos de cada hospital. Control analítico al ingreso y cada 24h, monitorización de las constantes del paciente.

Variables a estudiar:

Variables demográficas (edad, peso, talla, IMC), variables relativas a la cirugía cardíaca, dosis de noradrenalina (al ingreso en unidad), temperatura central, TAM, frecuencia

cardiaca, frecuencia respiratoria, FiO_2 , parámetros gasométricos en ventilación espontánea y ventilación mecánica (pO_2 , satO_2 , pH, pvCO_2 , paCO_2 , satvO_2 , bicarbonato arterial), balance de líquidos, líquidos totales, diuresis, parámetros analíticos (leucocitos, neutrófilos, hematocrito, plaquetas al ingreso, INR, fibrinógeno, glucemia, procalcitonina, PCR plasmática, lactato, Na, K, urea, troponina T, CPK, GOT, GPT, LDH, FA, GGPT, bilirrubina total, creatinina basal, creatinina al ingreso, creatinina a los 28/90/365 días), tóxicos (tabaco, alcohol, otras drogas), comorbilidades (DM, enfermedad neurológica, ictus, HTA, arteriopatía extracardiaca, hepatopatía, obesidad, HTP, EPOC, asma, fallo pulmonar, cáncer), otros tratamientos (O_2 domiciliario, estatinas, β -bloqueantes, IECAs, ARA-II, AINEs, corticoides inhalados, corticoides orales, dobutamina, dopamina, adrenalina) y mortalidad.

Análisis estadístico:

El estudio y tratamiento de los datos se ha realizado con el programa informático IBM Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS 30).

Para simplificar el análisis estadístico se ha agrupado a los pacientes en dos categorías:

- CCL-14 elevado: uniendo a los pacientes con $\text{CCL-14} > 1,3 \text{ ng/ml}$ y $\leq 13 \text{ ng/ml}$ y a los pacientes con $\text{CCL-14} > 13 \text{ ng/ml}$.
- CCL-14 reducido: pacientes con $\text{CCL-14} \leq 1,3 \text{ ng/ml}$.

De esta manera hemos separado a los pacientes con bajo riesgo de presentar lesión renal aguda persistente de aquellos con riesgo más elevado.

Para evaluar las diferencias entre ambos grupos (CCL-14 elevado/CCL-14 reducido) realizamos la prueba χ^2 de Pearson con las variables cualitativas y la T de Student con las variables cuantitativas, considerando significativas las diferencias con una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Características de la muestra:

Se han analizado los datos de 87 pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos que presentaron daño renal agudo moderado o severo.

De esos 87 pacientes, 53 (60,92%) presentaron daño renal agudo moderado y 34 (39,08%) daño renal agudo severo.

La cuantificación de CCL-14 mediante Nephroclear™ CCL-14 test en la orina de dichos pacientes dividió la muestra en 37 pacientes (42,53%) con CCL-14 elevado ($> 1,3 \text{ ng/ml}$) y 50 pacientes (57,47%) con CCL-14 reducido ($\leq 1,3 \text{ ng/ml}$).

Predicción de LRA persistente:

Tabla 2. Predicción de LRA persistente.

	CCL-14 reducido 50 (57,47%)	CCL-14 elevado 37 (42,53%)	P valor
LRA persistente	18 (36,73%)	14 (46,67%)	0,383
LRA severa persistente	11 (26,83%)	9 (37,5%)	0,368

Datos expresados como números absolutos y (porcentaje de la muestra) y como números absolutos y (porcentaje respecto al grupo). Se consideran significativas las diferencias con $p \leq 0,05$.

Los pacientes con CCL-14 elevado presentaron mayor proporción de LRA persistente y de LRA severa persistente que aquellos con CCL-14 reducido, no obstante, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Mortalidad:

Tabla 3. Análisis de mortalidad.

	CCL-14 reducido 50 (57,47%)	CCL-14 elevado 37 (42,53%)	P valor
Éxito	12 (24%)	20 (54,1%)	0,004

Datos expresados como números absolutos y (porcentaje de la muestra) y como números absolutos y (porcentaje respecto al grupo). Se consideran significativas las diferencias con $p \leq 0,05$.

Los pacientes con CCL-14 elevado presentaron significativamente mayor mortalidad que aquellos con CCL-14 reducido.

Diferencias entre pacientes con CCL-14 elevado y CCL-14 reducido:

Cuantitativas:

Tabla 4. Variables cuantitativas.

Variable	CCL-14 reducido 50 (57,47%)	CCL-14 elevado 37 (42,53%)	P valor
pO₂ ventilación espontánea	117,67 (40,695)	91,08 (19,683)	0,001
SatvO₂ ventilación mecánica	70,086 (16,184)	74,4 (6,171)	0,008
Neutrófilos	80,697 (10,251)	77,959 (25,341)	0,03

Procalcitonina	7,265 (13,074)	24,375 (37,542)	0,001
Troponina T	1628,171 (3227,311)	493,147 (757,214)	0,037
FA	116,00 (48,973)	344,46 (847,948)	0,057
GGTP	145,83 (136,394)	305,00 (523,894)	0,056
Fibrinógeno	560,956 (273,392)	638,810 (375,239)	0,053

Datos expresados como números absolutos y (porcentajes de la muestra) y como media y (desviación estándar). Se consideran significativas las diferencias con $p \leq 0,05$.

Los pacientes con valores de CCL-14 elevados presentaron como diferencias significativas una menor presión de O₂ en ventilación espontánea, una mayor saturación venosa de O₂ en ventilación mecánica, menores cifras de neutrófilos y troponina T, y mayores cifras de procalcitonina.

Además, encontramos una tendencia a presentar valores más altos de fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl transpeptidasa y fibrinógeno, sin alcanzar diferencias significativas.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a variables demográficas (edad, peso, talla, IMC), variables dependientes de la cirugía cardíaca (tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de clampaje, euroscore, dosis de noradrenalina, FEVI...), niveles de leucocitos, PCR plasmática, urea ni a los valores de creatinina al ingreso y a los 28 y 90 días.

Cualitativas:

Tabla 5. Variables cualitativas.

Variables	CCL-14 reducido 50 (57,47%)	CCL-14 elevado 37 (42,53%)	P valor
Corticoides orales	2 (4,1%)	9 (24,3%)	0,005
Fallo pulmonar	4 (8,2%)	8 (22,2%)	0,066

Datos expresados como números absolutos y (porcentaje de la muestra) y como números absolutos y (porcentaje respecto al grupo). Se consideran significativas las diferencias con $p \leq 0,05$.

Los pacientes con CCL-14 elevado presentaron un consumo de corticoides orales significativamente superior al de los pacientes con CCL-14 reducido.

Además, estos pacientes tienen una mayor tendencia a presentar fallo pulmonar, aunque sin alcanzar significancia estadística.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tratamientos con IECAS, ARA II, AINES, corticoides inhalados, dobutamina, dopamina ni adrenalina, consumo de tóxicos (tabaco, alcohol, abuso de drogas), antecedentes de DM, HTA, EPOC, asma ni necesidad de oxígeno domiciliario.

DISCUSIÓN

A pesar de la alta incidencia (aproximadamente del 50%) con la que cuenta la lesión renal aguda entre los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Críticos, y de las consecuencias que ésta tiene en términos de morbi-mortalidad, en la actualidad el diagnóstico sigue realizándose tarde. Para optimizar el manejo y mejorar el pronóstico de los pacientes es necesaria la detección temprana de la lesión renal aguda, particularmente de la LRA persistente, por ser la que asocia una evolución clínica más desfavorable. Con éste propósito, el presente estudio ha evaluado la capacidad predictiva del marcador CCL-14 en la persistencia de la LRA, así como su relación con la mortalidad.

Sin embargo, **los resultados no permiten confirmar la hipótesis de trabajo en cuanto la utilidad del CCL-14 para predecir la persistencia de la lesión renal aguda moderada-severa.**

A pesar de la tendencia presente en los pacientes con CCL-14 elevado a presentar mayor proporción tanto de LRA persistente como de LRA severa persistente objetivada en este trabajo, y de la evidencia presente en la literatura de la relación entre el CCL-14 elevado y la persistencia de la LRA, nuestros datos no alcanzan la significancia estadística.

Una posible explicación puede encontrarse en el reducido tamaño muestral que presentaba nuestro estudio, y que puede resultar solventada en estudios posteriores con mayor tamaño muestral.

En lo relativo a la mortalidad, sí se confirma la hipótesis de trabajo. Los pacientes con CCL-14 elevado presentaron cifras significativamente más elevadas de defunciones que los pacientes con CCL-14 reducido.

Esta relación, como se desarrolla más adelante, puede explicarse por la tendencia de estos pacientes a presentar características de mayor gravedad, incluida la mayor carga inflamatoria sistémica que les predispone al fallo multiorgánico.

Otro de los hallazgos obtenidos en este estudio fue el hecho de que los pacientes con CCL-14 elevado presentaron menores presiones arteriales de O_2 en ventilación espontánea y mayores cifras de saturación venosa de O_2 en ventilación mecánica, así como una mayor tendencia a desarrollar fallo pulmonar.

La presión parcial de O_2 es una medida de oxigenación, mientras que la saturación venosa de O_2 refleja la extracción del mismo que tiene lugar a nivel tisular [8]. El hecho de que en ventilación espontánea los pacientes con CCL-14 elevado presenten una presión parcial de O_2 menor indica que su intercambio gaseoso es menos eficiente. Así mismo, las cifras superiores de saturación venosa de O_2 en ventilación mecánica indican una mayor dificultad de los tejidos para extraer y aprovechar ese O_2 .

Esta relación puede explicarse mediante mecanismos inflamatorios que incluyen aumento de niveles de citocinas (TNF α , IL 6, IL 8), activación de neutrófilos, estrés oxidativo, etc. Estos mecanismos se desencadenan tanto por una reducción de su aclaramiento a nivel renal como por un aumento de su expresión en el contexto proinflamatorio de la LRA. [9]

Estos parámetros gasométricos son concordantes con la tendencia aumentada a presentar fallo pulmonar en este grupo de pacientes. Se trata de una complicación común y un factor de riesgo para malos resultados de la LRA [9], incluyendo un mayor riesgo de mortalidad en pacientes críticos [10].

De esta manera, los pacientes con CCL-14 elevado presentan una mayor carga inflamatoria tanto a nivel pulmonar como en tejidos periféricos, y un perfil de mayor gravedad clínica.

Por otro lado, los pacientes con CCL-14 elevado presentaron un mayor consumo de corticoides orales, menores niveles de neutrófilos y mayores de procalcitonina. Además, mostraron una tendencia a presentar cifras más altas de fibrinógeno, sin alcanzar valores estadísticamente significativos.

Los corticoides orales tienen efectos antiinflamatorios mediante el bloqueo de la transcripción de genes proinflamatorios como IL 1, el aumento de transcripción de genes antiinflamatorios como IL 10, la inhibición de síntesis y secreción de citoquinas, etc. A nivel inmunológico, la administración de corticoides orales resulta predeciblemente en una leucocitosis neutrofílica por el deterioro de la migración a los sitios de inflamación o infección. [11]

En nuestro estudio, los pacientes con CCL-14 elevado no presentaron dicho incremento en los niveles de neutrófilos, sino que de media el valor fue menor. No obstante, la desviación estándar fue considerablemente más alta. Esto sugiere una respuesta inmunitaria más heterogénea dentro del grupo, bien influida por otras células inmunitarias o por otros factores no analizados en el estudio. Además, existen publicaciones que afirman que la neutrofilia observada en usuarios de corticoides sistémicos guarda más relación con la enfermedad subyacente que con el uso de los corticoides en sí [12].

En cuanto a los valores de procalcitonina, si bien de media fueron mayores, también presentaron una amplia distribución. En el caso del fibrinógeno, tanto los pacientes con CCL-14 elevado como reducido presentaron cifras altas de este parámetro, siendo superiores en el grupo de CCL-14 elevado.

Ambos parámetros son reactantes de fase aguda. Se entiende por fase aguda el estado acompañante a la inflamación tanto aguda como crónica que se asocia con una amplia variedad de trastornos como infección, traumatismos, enfermedades autoinmunes, etc. [13]. Existen varias publicaciones que sugieren que la elevación de la procalcitonina es altamente específica para la infección, aunque se requieren más estudios para definir su utilidad clínica [13]. Por su parte, el fibrinógeno, además de tener un papel fundamental en la hemostasia y la defensa del huésped, también se eleva en respuesta a estímulos inflamatorios [14].

En definitiva, los pacientes con CCL-14 elevado se caracterizan por un perfil de mayor gravedad clínica influido por una mayor carga de inflamación sistémica a pesar del efecto antiinflamatorio de los corticoides.

Otra de las características presentes en los pacientes con CCL-14 elevado fueron los valores de troponina T significativamente inferiores en comparación con los pacientes con CCL-14 reducido.

La troponina T es un marcador que se libera a la circulación después de un daño cardíaco. Son varios los posibles mecanismos responsables de la elevación de la troponina T en la lesión renal aguda, incluyendo la lesión miocárdica isquémica aguda por desajuste entre la oferta y la demanda de oxígeno del miocardio u otras lesiones miocárdicas no isquémicas agudas. [15]

En cuanto a su eliminación del torrente sanguíneo, estudios en ratas han demostrado que los principales órganos responsables son el hígado (mediante endocitosis) y el riñón

(por filtración glomerular). Ambos sistemas conforman un modelo de doble aclaramiento: a niveles altos de troponinas, el principal responsable de su eliminación es el hígado, mientras que a niveles bajos este se vuelve ineficiente y la filtración glomerular pasa a ser dominante. [16]

Pese a que las cifras de troponina T son elevadas en ambos grupos (CCL-14 elevado y reducido) probablemente respondiendo a una disminución de su aclaramiento renal, no se han encontrado publicaciones que refuercen una asociación entre el CCL-14 elevado y los niveles de troponinas relativamente más bajos.

Los últimos resultados de nuestro estudio indican que los pacientes con CCL-14 elevado mostraron una tendencia a presentar niveles superiores de FA y GGTP, sin llegar a alcanzar la significancia estadística.

La elevación de la FA puede tener origen hepático o extrahepático, pero la elevación simultánea de la GGTP orienta hacia un origen hepático colestásico [17]. La colestasis se define como la disminución o ausencia del flujo de bilis hacia el duodeno causada por una formación alterada o una incapacidad para su excreción a través del sistema biliar [18]. Esta alteración aparece con frecuencia en las unidades de cuidados intensivos debido a razones diversas como sepsis, infecciones, fallo multiorgánico, etc. [19], siendo el punto en común de todas ellas el aumento de las citocinas proinflamatorias, las especies oxidativas reactivas (ROS) y la apoptosis hepática [10].

Estos resultados contribuyen a la idea mencionada previamente de que los pacientes con CCL-14 elevado conforman un grupo con mayor carga inflamatoria y predisposición al fallo multiorgánico, y es esta combinación de características la que podría explicar la tendencia a presentar alteraciones en los parámetros de colestasis.

Como se puede apreciar tras el análisis de los resultados de este estudio, los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos con lesión renal aguda se complican habitualmente con otras lesiones orgánicas, y por ello debe considerarse como una enfermedad sistémica con impactos significativos en órganos distales [9].

El mecanismo fisiopatológico común a la disfunción de los diversos órganos es la activación de la inflamación sistémica [10]. Es lógico pensar que esa inflamación sistémica es, al menos en parte, responsable del perfil de mayor gravedad clínica que presentan los pacientes con CCL-14 elevado. Si recordamos, la cuantía de CCL-14

liberado a la orina se relaciona con la extensión del daño renal, y por tanto, con su inflamación.

Luego se podría deducir que los pacientes con CCL-14 elevado presentan un fenotipo asociado a mayor carga inflamatoria, tanto a nivel renal como sistémico, que aquellos con CCL-14 reducido, y que esa inflamación sistémica les predispone a sufrir fallo multiorgánico.

No obstante, existen evidencias de que la disfunción orgánica responde no solo a la inflamación sistémica, sino también al estrés urémico clásico y sus secuelas, y a los efectos relacionados con el tratamiento [10].

Por otro lado, esta tendencia al fallo multiorgánico ejerce su influencia también sobre la mortalidad, siendo la lesión pulmonar concomitante con la LRA un marcador de riesgo de mortalidad aumentado en pacientes críticos [10].

De esta manera, la mortalidad aumentada en los pacientes con CCL-14 elevado se explica a través de diversos mecanismos que les colocan en una situación de mayor gravedad clínica. En este contexto aparecen las complicaciones de la lesión renal aguda, siendo las más frecuentes causantes de muerte la sepsis, la hemorragia, el delirium y la insuficiencia respiratoria [10].

Este estudio cuenta con la multicentricidad como fortaleza, que permite aumentar la validez externa al aplicarse las conclusiones a una población más amplia y diversa.

También presenta varias limitaciones como el reducido tamaño muestral o el carácter retrospectivo, que genera pérdidas de datos en ciertas variables y no permite establecer relaciones de causalidad, sino asociaciones.

CONCLUSIÓN

Este estudio no ha logrado confirmar una asociación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de CCL-14 y la persistencia de la lesión renal aguda en los pacientes críticos. No obstante, sí se ha apreciado una tendencia a presentar mayor proporción de LRA persistente y LRA severa persistente, que podría transformarse en estadísticamente significativa en estudios con mayor tamaño muestral.

En cambio, sí se ha logrado confirmar la asociación entre los niveles elevados de CCL-14 y la mayor mortalidad en los pacientes críticos, probablemente debida a que el CCL-14 se comporta como un marcador de gravedad en ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samoni S, De Rosa S, Ronco C, Castellano G. Update on persistent acute kidney injury in critical illnesses. *Clinical Kidney Journal* 2023;16:1813-23.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* [Internet] 2012 [citado 2025 ene 3];2:1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310388>
3. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet] 2018 [citado 2025 abr 17];14:607-25. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41581-018-0052-0>
4. Shi K, Jiang W, Song L, Li X, Zhang C, Li L, et al. Persistent acute kidney injury biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* [Internet] 2025 [citado 2025 ene 3];564:119907. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898124021600>
5. the RUBY Investigators, Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med* [Internet] 2020 [citado 2025 ene 3];46:943-53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-019-05919-0>
6. Koyner JL, Chawla LS, Bihorac A, Gunnerson KJ, Schroeder R, Demirjian S, et al. Performance of a Standardized Clinical Assay for Urinary C–C Motif Chemokine Ligand 14 (CCL14) for Persistent Severe Acute Kidney Injury. *Kidney360* [Internet] 2022 [citado 2025 ene 3];3:1158-68. Available from: <https://journals.lww.com/10.34067/KID.0008002021>
7. Koyner JL, Arndt C, Baldira Martinez De Irujo J, Coelho S, Garcia-Montesinos De La Peña M, Di Girolamo L, et al. Assessing the role of Chemokine (C–C motif) ligand 14 in AKI: a European consensus meeting. *Renal Failure* [Internet] 2024 [citado 2025 ene 4];46:2345747. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2024.2345747>
8. Measures of oxygenation and mechanisms of hypoxemia - UpToDate [Internet]. [citado 2025 may 1];Available from: https://www-uptodate-com.ponton.uva.es/contents/measures-of-oxygenation-and-mechanisms-of-hypoxemia?search=saturaci%C3%B3n%20venosa%20de%20ox%C3%ADgeno&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Maeda A, Hayase N, Doi K. Acute Kidney Injury Induces Innate Immune Response and Neutrophil Activation in the Lung. *Front Med (Lausanne)* [Internet] 2020 [citado 2025 may 8];7:565010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7718030/>
10. Kao CC, Yang WS, Fang JT, Liu KD, Wu VC. Remote organ failure in acute kidney injury. *Journal of the Formosan Medical Association* [Internet] 2019 [citado 2025 may 8];118:859-66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092966461830072X>
11. Glucocorticoid effects on the immune system - UpToDate [Internet]. [citado 2025 may 2];Available from: [https://www-uptodate-](https://www-uptodate-com.ponton.uva.es/contents/measures-of-oxygenation-and-mechanisms-of-hypoxemia?search=saturaci%C3%B3n%20venosa%20de%20ox%C3%ADgeno&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

com.ponton.uva.es/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system?search=corticoides&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H22

12. Velthove KJ, Leufkens HGM, Souverein PC, Schweizer RC, Bracke M, van Solinge WW. Effects of glucocorticoids on the neutrophil count: A cohort study among hospitalized patients. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* [Internet] 2010 [citado 2025 may 3];23:129-34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553909001126>

13. Acute phase reactants - UpToDate [Internet]. [citado 2025 may 3];Available from: https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/acute-phase-reactants?search=ProcalciTonina&source=search_result&selectedTitle=2~110&usage_type=default&display_rank=2#H1

14. Disorders of fibrinogen - UpToDate [Internet]. [citado 2025 may 8];Available from: https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/disorders-of-fibrinogen?search=fibrin%C3%B3geno&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1

15. Cyon L, Kadesjö E, Edgren G, Roos A. Acute Kidney Injury and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in the Emergency Department. *JAMA Netw Open* [Internet] 2024 [citado 2025 may 10];7:e2419602. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11365000/>

16. Muslimovic A, Fridén V, Tenstad O, Starnberg K, Nyström S, Wesén E, et al. The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. *Sci Rep* [Internet] 2020 [citado 2025 may 5];10:6791. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176693/>

17. Abordaje del paciente con pruebas hepáticas anormales - UpToDate [Internet]. [citado 2025 may 5];Available from: https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-tests?search=ggtp%20elevado&source=search_result&selectedTitle=1~126&usage_type=default&display_rank=1#H1

18. Effects of cholestasis and hypoxic hepatitis on prognosis of ICU patients: a retrospective study based on MIMIC III database. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* [Internet] 2020 [citado 2025 may 8];40:771-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7321284/>

19. Gräfe C, Graf H, Wustrow V, Liebchen U, Conter P, Paal M, et al. Correlation of bilirubin and toxic bile acids in critically ill patients with cholestatic liver dysfunction and adsorber application. *Sci Rep* [Internet] 2024 [citado 2025 may 8];14:21762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11411055/>



COMPORTAMIENTO DEL CCL-14 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

UVa

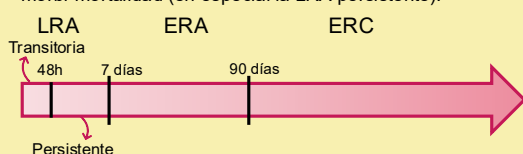
Autor: Laura Trujillo García / Tutor: Dr. Pablo Jorge Monjas / Cotutor: Pedro Martínez de Paz
Servicio de Anestesiología y Reanimación (HCUV)

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 50% de los pacientes ingresados en **Unidades de Cuidados Intensivos** presentan una **lesión renal aguda**.

LESIÓN RENAL AGUDA

La LRA es un síndrome caracterizado por la disminución de la función renal de forma brusca, que asocia gran morbi-mortalidad (en especial la LRA persistente).



En la actualidad el diagnóstico se basa en la elevación de la creatinina, que se eleva de forma tardía. Para manejar adecuadamente la LRA es necesario un método **diagnóstico precoz** que permita mejorar el pronóstico de estos pacientes.



BIOMARCADOR DE DAÑO RENAL

CCL-14

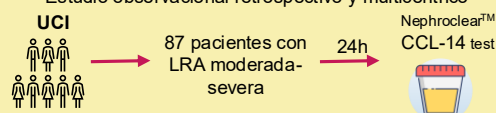
El más predictivo de LRA persistente estadio 3 (KDIGO)

OBJETIVOS

- ☒ ¿Relación entre CCL-14 y LRA severa persistente?
- ☒ ¿Relación entre CCL-14 y mortalidad?

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico



RESULTADOS

	CCL-14 reducido 50 (57,47%)	CCL-14 elevado 37 (42,53%)	P valor
LRA persistente	18 (36,73%)	14 (46,67%)	0,383
LRA severa persistente	11 (26,83%)	9 (37,5%)	0,368
Éxito	12 (24%)	20 (54,1%)	0,004
pO ₂ ventilación espontánea	117,67 (40,695)	91,08 (19,683)	0,001
SatvO ₂ ventilación mecánica	70,086 (16,184)	74,4 (6,171)	0,008
Neutrófilos	80,697 (10,251)	77,959 (25,341)	0,03
Procalcitonina	7,265 (13,074)	24,375 (37,542)	0,001
Fibrinógeno	560,956 (273,392)	638,810 (375,239)	0,053
Troponina T	1628,171 (3227,311)	493,147 (757,214)	0,037
FA	116,00 (48,973)	344,46 (847,948)	0,057
GGTP	145,83 (136,394)	305,00 (523,894)	0,056
Corticoides orales	2 (4,1%)	9 (24,3%)	0,005
Fallo pulmonar	4 (8,2%)	8 (22,2%)	0,066

No se confirma la asociación estadísticamente significativa entre la elevación de CCL-14 y la persistencia de la LRA en pacientes críticos, aunque sí una tendencia en esa dirección. Sí se confirma la asociación entre la elevación de CCL-14 y el aumento de la mortalidad.

El grupo de pacientes con CCL-14 elevado se caracterizó por presentar mayor carga de inflamación sistémica y por tanto, mayor gravedad y predisposición al fallo multiorgánico.

Se consideraron significativas las diferencias con $p \leq 0,05$. Datos expresados como número absoluto y (porcentaje de la muestra) en la cabecera de la tabla; como media y (desviación estándar) en las variables cuantitativas y como número absoluto y (porcentaje respecto al grupo) en las variables cualitativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Samoni S, De Rosa S, Ronco C, Castellano G. Update on persistent acute kidney injury in critical illnesses. Clinical Kidney Journal 2023;16:1813-23.
- the RUBY Investigators, Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. Intensive Care Med [Internet] 2020 [citado 2025 ene 3];46:943-53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-019-05919-0>