

Biomarcadores de lesión renal aguda: la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

Raúl Carrillo-Esper,* Carlos Alberto Peña-Pérez**

RESUMEN

La lesión renal aguda es común en pacientes críticamente enfermos. La etiología suele ser multifactorial y la mortalidad de 30 a 60% aún y a pesar de contar con técnicas modernas de terapia de soporte renal. El diagnóstico depende de marcadores funcionales, tal y como lo es la determinación de la creatinina sérica. Desafortunadamente, la creatinina sérica es un marcador tardío de la lesión renal aguda. La falta de biomarcadores tempranos ha impedido implementar intervenciones oportunas. Por lo tanto, la detección precoz y el diagnóstico de lesión renal aguda con la estandarización de los nuevos biomarcadores específicos de lesión renal aguda es una de las principales prioridades en el campo de investigación de la terapia intensiva y nefrología. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos ha sido identificada como un biomarcador prometedor para la detección precoz de lesión renal aguda. Múltiples estudios han demostrado que los niveles de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos aumentan de forma significativa en enfermos con lesión renal aguda de 24 a 48 h antes de que se produzca un incremento detectable de creatinina sérica. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos puede facilitar el diagnóstico precoz de lesión renal aguda en el paciente críticamente enfermo y permitir a los médicos aplicar ajustes terapéuticos que tengan el potencial de revertir el daño celular y minimizar el daño renal adicional, mejorando así la supervivencia.

Palabras clave. Lesión renal aguda. Lipocalina. Biomarcadores.

ABSTRACT

Acute Renal failure is common in critically ill patients. The etiology is usually multifactorial and the associated mortality despite modern intensive care is 30%-60%. Diagnosis depends on functional markers such as serum creatinine measurements. Unfortunately serum creatinine is a delayed and unreliable marker of acute renal failure. A lack of early biomarkers for acute kidney injury has prevented timely interventions. Therefore, the early detection and diagnosis of acute renal failure with standardization of novel kidney injury specific biomarkers is one of the highest research priorities in intensive care and nephrology. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin has been identified as a promising biomarker for early detection of acute renal failure. Several studies have shown that neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels increase significantly in patients with acute kidney injury 24 to 48 hours before an increase in serum creatinine is detectable. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin can promote early diagnosis of acute renal failure in critically ill patient and allow clinicians to implement therapeutic adjustments which would have the potential to reverse cellular damage and minimize further kidney injury in order to improve survival.

Key words. Acute kidney injury. Lipocalin. Biomarkers.

INTRODUCCIÓN

Considerando que la lesión renal aguda (LRA) queda definida por los cambios funcionales a nivel renal y estrechamente relacionada con el desenlace clínico, el uso de biomarcadores predictores de daño funcional renal agudo puede ser cuestionado. En los últimos años, toda una industria ha surgido en torno al descubrimiento y validación de biomarcadores predictores de la LRA. Es-

tos biomarcadores resultan prometedores como un método más preciso para su diagnóstico y posiblemente podrían mejorar la sensibilidad, especificidad y el momento de oportunidad en el que se diagnostica la LRA. Estos biomarcadores pueden también ayudar a estratificar no sólo el riesgo de daño o lesión, sino que, inclusive, pueden proporcionar información predictiva pronóstica sobre la capacidad de recuperación de la función renal (Figura 1).

* Unidad de Terapia Intensiva, ** Residencia Medicina del Enfermo en Estado Crítico.
Fundación Clínica Médica Sur, A.C.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo-Esper.

Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra.

C.P. 14050, México, D.F. Tel.: 5424-7200, Ext.: 4139.

Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

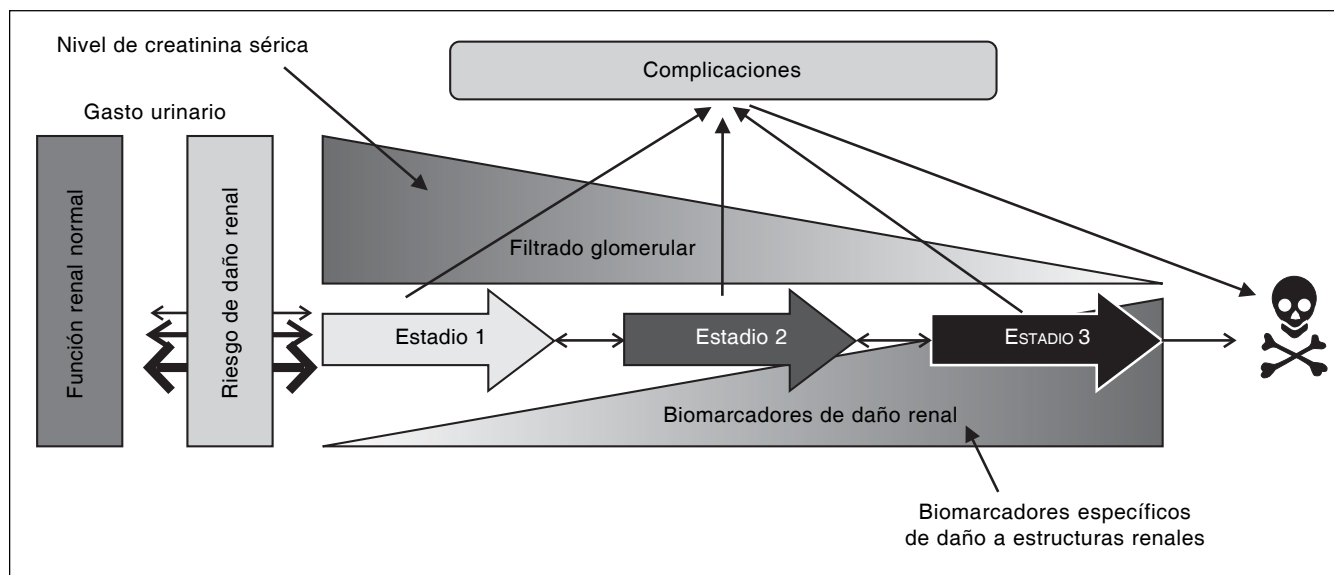


Figura 1. Modelo conceptual actual de LRA y su interrelación con biomarcadores. El nuevo modelo conceptual de LRA incluye los cambios en la función como en la estructura renal. También ilustra la posible relación inversa que puede existir entre los cambios de la función y estructura renal y su correlación con los biomarcadores de lesiones. Los estadios 1, 2 y 3 están relacionados con la LRA de acuerdo con la clasificación AKIN (*Acute Kidney Injury Network*).

Si comparamos de manera análoga los biomarcadores de otras entidades patológicas, como las troponinas en el caso del infarto agudo al miocardio, resulta considerable el valor potencial de los biomarcadores en el tema de la LRA. Sin embargo, a diferencia de lo que acontece en relación con el infarto agudo al miocardio en el que existe una correlación directa entre la concentración sérica de la troponina y la disfunción ventricular izquierda, la relación entre los cambios estructurales y el deterioro de la función renal en la LRA es menos directa.¹⁻⁴

Las herramientas tradicionales para diagnosticar la LRA como la creatinina sérica y la determinación de la etiología de la LRA siguen siendo la piedra angular de las herramientas diagnósticas para el clínico en las Unidades de Terapia Intensiva. Sin embargo, el uso de la creatinina sérica para estimar la tasa de filtrado glomerular (TFG) resulta una herramienta con múltiples limitaciones, principalmente ante la falta de un estado estacionario en el escenario evolutivo del paciente críticamente enfermo. Los determinantes de la creatinina sérica son variables en el enfermo grave. Múltiples medicamentos pueden afectar la secreción de la creatinina y, por lo tanto, causar aumentos en la creatinina sérica sin reflejar una disminución real en la TFG. La creatinina sérica carece de sensibilidad y subestima el grado de disfunción renal en el enfermo grave. El incremento de la creatinina sérica se produce de manera acentuada tiempo después a la reducción en la

TFG, y, por lo tanto, no proporciona una evaluación veraz en tiempo real de la TFG.⁵⁻⁷

La búsqueda de biomarcadores de LRA es un área de intensa investigación contemporánea y es considerada como prioritaria para la Sociedad Americana de Nefrología (*American Society of Nephrology*), la Red de Lesión Renal Aguda (*Acute Kidney Injury Network*) y los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*).⁸

Los biomarcadores urinarios convencionales, como el sedimento urinario y la excreción fraccionada de sodio urinario, han sido poco sensibles e inespecíficos para el reconocimiento precoz de la LRA. Otros biomarcadores urinarios convencionales, como el filtrado de proteínas de alto peso molecular, proteínas y enzimas tubulares, han fracasado por la falta de especificidad y la escasez de ensayos estandarizados para su determinación. Afortunadamente, la aplicación de tecnologías innovadoras, como la genómica funcional y la proteómica en modelos humanos y animales de LRA, han identificado varios genes que se están proponiendo como nuevos biomarcadores⁹ (Tabla 1).

Las características deseables de los biomarcadores para la LRA clínicamente aplicables son los siguientes:

- Ser no invasivos y de fácil empleo a la cabecera del enfermo o en un laboratorio clínico estándar, utilizando muestras de fácil acceso como sangre y orina.

Tabla 1. Estado actual de los nuevos biomarcadores para la detección precoz de la lesión renal aguda en diversos escenarios clínicos.

Biomarcador	Origen de la muestra	Derivación cardiopulmonar	Nefropatía por medio de contraste	Sepsis/Enfermo en UTI	Trasplante renal
NGAL	Orina	2 h post-DCP	4 h post-exposición	48 h previo a LRA	12-24 h post-trasplante
IL-18	Orina	4-6 h post-DCP	No probado	48 h previo a LRA	12-24 h post-trasplante
KIM-1	Orina	12-24 h post-DCP	No probado	No probado	No probado
NGAL	Plasma	2 h post-DCP	2 h post-exposición	48 h previo a LRA	No probado
Cistatina C	Plasma	12 h post-DCP	8 h post-exposición	48 h previo a LRA	Variable

NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos. IL-18: interleucina 18. KIM-1: molécula-1 de lesión renal. UTI: Unidad de Terapia Intensiva. DCP: derivación cardiopulmonar. LRA: lesión renal aguda

- Aportar resultados de manera rápida y confiablemente medible mediante una plataforma de ensayo estandarizado.
- Ser altamente sensible para la detección precoz y tener un amplio rango dinámico y puntos de corte que permitan estratificar riesgo y
- Presentar un alto rendimiento en el análisis estadístico.

Además de ayudar en el diagnóstico precoz y de predicción, deben ser altamente específicos para la LRA, permitir identificar sus subtipos y establecer patogénesis. Por lo tanto, los biomarcadores son también necesarios para:

- Identificar la ubicación principal de la lesión.
- Precisar la duración de la lesión renal
- Identificar la patogénesis condicionante.
- Estratificar el riesgo y pronóstico.
- Definir el curso de la LRA.
- Monitorear la respuesta a las intervenciones terapéuticas implementadas.¹⁰

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos humana (NGAL [*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*]) se identificó originalmente como una nueva proteína aislada a partir de gránulos secundarios de los neutrófilos humanos y posteriormente demostró ser una proteína de 25 kDa unida de forma covalente a la gelatinasa de los neutrófilos. Los neutrófilos maduros periféricos carecen de la expresión del RNAm de NGAL. La proteína de NGAL es sintetizada durante la granulopoyesis en la fase de mielocito inmaduro durante el desarrollo de los gránulos secundarios. EL RNAm de NGAL se expresa normalmente en una gran variedad de tejidos en el humano adulto, en los que se incluyen médula ósea, útero, próstata, glándulas salivales, estómago, colon, tráquea, pulmón, hígado

y riñones. Algunos de estos órganos están expuestos a microorganismos, y expresan la forma constitutiva de NGAL en niveles bajos. La región del gen promotor de NGAL contiene sitios de unión para varios factores de transcripción, incluyendo al factor nuclear $\kappa\beta$. Esto podría explicar la expresión constitutiva, así como la inducible de NGAL en varios de los tejidos no hematopoyéticos. Al igual que otras lipocalinas, la NGAL forma una estructura terciaria similar a la de un barril con un cáliz hidrófobo en el que se unen pequeñas moléculas lipofílicas. Los ligandos más importantes de NGAL son los sideróforos, pequeñas moléculas que fijan al hierro y que están relacionadas con procesos de crecimiento y supervivencia celular.¹¹

La interacción con los sideróforos fijadores de hierro le confieren a NGAL su característico color rojo brillante y modulan gran parte de sus efectos biológicos. Al menos dos tipos de receptores celulares han sido identificados:

- El receptor *24p3R*. Un transportador de cationes orgánicos de tipo cerebral.
- El complejo megalina. Un fijador proteico inespecífico que se encuentra principalmente en la superficie del borde en cepillo de las células tubulares renales.

Además, NGAL tiene importantes interacciones con otros receptores y ligandos como el factor de crecimiento derivado de hepatocitos, gelatinasa B y cinasas de proteínas extracelulares.

Posterior a la interacción con los receptores, NGAL es internalizada como proteína aislada (*Apo-NGAL*) o como complejos NGAL-sideróforo fijador de hierro (*Holo-NGAL*). Cada una de estas formas de internalización condiciona efectos completamente opuestos:

- *Holo-NGAL*. Es internalizada por vesículas endosomales y transportada a una región intracitoplasmática en donde puede liberar el complejo sideróforo-hierro y

Tabla 2. Escenarios en los cuales ha sido probada la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos como biomarcador de LRA.

Autor	Escenario clínico	Tipo de muestra	Desenlace primario	Sensibilidad (%) y Especificidad (%)
Mishra ¹⁴	Circulación extracorpórea	Plasma	Lesión renal aguda	100 y 98
Parikh ¹⁵	Trasplante renal	Orina	Lesión renal aguda	90 y 62
Nickolas ¹⁶	LRA en sala de Urgencias	Orina	Lesión renal aguda	90 y 99
Wheeler ¹⁷	Sepsis	Plasma	Lesión renal aguda	86 y 39
Hirsch ¹⁸	Trasplante renal	Orina/plasma	Lesión renal aguda	73 y 100
Alvelos ¹⁹	Insuficiencia cardiaca	Plasma	Lesión renal aguda/mortalidad	100 y 86.7

activar las vías de señalización dependientes de hierro. Posteriormente, el núcleo de la proteína puede ser degradado o reenviado al exterior de la célula.

- **Apo-NGAL.** Después de ser internalizada a la célula, es capaz de captar el hierro intracelular y lo exporta hacia el espacio extracelular depletando los depósitos de hierro intracelular, y en condiciones puntuales puede llegar a inducir la apoptosis.¹²

La liberación tisular de NGAL puede ser inducida por procesos inflamatorios. En los túbulos renales aumenta la expresión del RNAm de NGAL pocas horas posteriores al estímulo nocivo. Aunque la NGAL plasmática es filtrada libremente por el glomérulo renal, gran parte es reabsorbida en los túbulos renales proximales por endocitosis efectiva dependiente de megalina. Por lo tanto, cualquier excreción urinaria de NGAL es probable que ocurra sólo cuando exista lesión concomitante del túbulo renal proximal que se oponga a la reabsorción de la NGAL o aumente la síntesis de novo de la misma. Con respecto a la NGAL plasmática, es ahora bien conocido que de la LRA resulta un incremento dramático en la expresión del RNAm de NGAL en órganos distantes, especialmente de hígado y pulmones, probablemente condicionando la sobreexpresión sérica de NGAL proveniente de esta fuente. Contribuciones adicionales a la reserva sistémica en la LRA pueden derivar del hecho de que NGAL es un reactante de fase aguda y se libera a partir de neutrófilos, macrófagos y otras células del sistema inmune.¹³

Múltiples estudios han implicado a NGAL como un biomarcador para el diagnóstico precoz de LRA en situaciones clínicas comunes¹⁴⁻¹⁹ (Tabla 2).

CONCLUSIONES

La lesión renal aguda es un problema grave con una prevalencia de 30% en los pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva, cuyo diagnóstico temprano se dificulta debido a la falta de biomarcadores de alta sensibilidad y especificidad que reflejen el grado de lesión re-

nal. Actualmente, la evidencia científica respalda que la elevación sérica y/o urinaria de NGAL por arriba de 150 ng/mL lo define como un biomarcador temprano sensible y específico de LRA en diversos escenarios clínicos que incluyen sepsis, nefrotoxicidad por cisplatino o medio de contraste, insuficiencia cardiaca (síndrome cardio-renal), nefropatías autoinmunes y en el periodo posquirúrgico inmediato en cirugías de revascularización aorto-coronaria o trasplante de órganos sólidos. El uso de este biomarcador para el diagnóstico temprano de LRA permitirá implementar y monitorear la respuesta a terapias dirigidas para restablecer la función renal, disminuyendo la elevada morbimortalidad asociada a LRA.

Es importante señalar que en el laboratorio clínico de nuestra Institución ya disponemos de esta valiosa herramienta diagnóstica, la cual seguramente impactará en el manejo y desenlace de los enfermos con LRA.

ABREVIATURAS

- **NGAL:** lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos.
- **LRA:** lesión renal aguda.
- **TFG:** tasa de filtrado glomerular.

REFERENCIAS

1. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010; 15: 419-28.
2. Soto K, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1745-54.
3. Liu KD, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care* 2009; 13: R104.
4. Parikh CR, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
5. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66: 1613-21.

6. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-17.
7. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-43.
8. American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 1886-903.
9. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008, 36: S159-S165.
10. Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, Himmelfarb J. Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury – what can we anticipate? *Nature Clinical Practice Nephrology* 2008; 4: 154-65.
11. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10: 1033-43.
12. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005; 579: 773-7.
13. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 595-605.
14. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 8: 1231-8.
15. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639-45.
16. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148: 810-19.
17. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children with Septic Shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1297-303.
18. Hirsh R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-95.
19. Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, Gomes A, Lourenco P, Teles MJ, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in general Ward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 476-81.