

Correlación del valor de lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos y los estadios de lesión renal aguda

Correlation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) value and acute kidney injury staging

David Escamilla-Illescas,* Guillermo Cárdenas-Membrilla,**Andrea Cárdenas-Ortega,*
Carlo-Andrés Briones-Torres***

* Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur. ** Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Dr. Manuel Gea González.

*** Patología Clínica, Fundación Clínica Médica Sur.

RESUMEN

Introducción. La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) se ha relacionado con el diagnóstico temprano de lesión renal aguda (LRA). **Objetivo.** Determinar si existe un aumento lineal del valor de NGAL con el grado de clasificación de LRA. **Material y métodos.** Estudio observacional prospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico de LRA al ingreso o durante la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Médica Sur. Se obtuvo el valor de NGAL sérico al realizar el diagnóstico de LRA, a las 24 h posteriores y en algunos casos a las 24 h antes del desarrollo de LRA. Se evaluó la correlación entre los valores de NGAL y la severidad de LRA. Los datos se evaluaron mediante la prueba *t* de Student con una *p* significativa ≤ 0.05 . **Resultados.** Se evaluaron 51 pacientes. El 25.5% presentó LRA al ingreso, mientras que 11.7% la desarrolló durante su estancia y 62.8% no la desarrolló. La media de NGAL a las 24 h antes de LRA fue de 347.9 ± 497 ($p = 0.01$) y se elevó a 749.6 ± 1484 ($p = 0.03$) el día del diagnóstico, descendiendo a 503.1 ± 754 ($p = 0.009$) en las 24 h. De acuerdo con la clasificación de KDIGO los valores de NGAL no presentaron diferencias significativas entre los estadios. **Conclusión.** Se corroboró la elevación de NGAL desde 24 h previas al diagnóstico de LRA; sin embargo, no se encontró correlación entre el valor de NGAL y la gravedad de la LRA.

Palabras clave. Nefrología. Biomarcadores. Pronóstico. Cuidados Intensivos.

ABSTRACT

Introduction. Neutrophilgelatinase associated lipocalin (NGAL) has been related to the early diagnosis of acute kidney injury (AKI). **Objective.** To determine if there's a lineal increase of NGAL value related to AKI stage classification. **Material and methods.** An observational and prospective study was conducted including patient with AKI diagnosis admitted at intensive care unit of Medica Sur Hospital. Serum NGAL value were measured at the diagnosis of AKI and at 24 h later. In some cases it was possible to obtain this value at 24 h before the diagnosis. It was evaluated the possible correlation between NGAL values and AKI stage. For the statistical analysis we use *t* test with $p \leq 0.05$. **Results.** A total of 51 patients were included. Twenty-five percent presented AKI at the beginning, while 11.7% developed it during the stay and 62.7% didn't presented. The mean value of NGAL the day before AKI diagnosis was 347.9 ± 497 ($p=0.01$) with a mean increase value of $749.6 \pm 1,484$ ($p=0.03$) on the day of the diagnosis; for the next day the NGAL value was 503.1 ± 754 ($p=0.009$). According to the KDIGO classification, the NGAL values did not significantly correlate with stages of AKI. **Conclusion.** We corroborated the NGAL value elevation before the clinical AKI diagnosis. However, we did not find any correlation between NGAL value and AKI severity.

Key words. Nephrology. Biomarkers. Prognosis. Intensive Care.

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) se refiere al síndrome clínico caracterizado por una rápida disminución (dentro

de 48 h) en la función renal excretora con la acumulación de productos del metabolismo del nitrógeno como urea, creatinina y otros desechos que rutinariamente no son medidos.¹

Correspondencia:

Dr. David Escamilla-Illescas
Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.
Tel.: (+5255) 5424-7200. Correo electrónico: davidei.md@gmail.com

Fecha de recibido: junio 01, 2015.

Fecha de aceptado: junio 26, 2015.

La LRA se asocia con una alta mortalidad, importante comorbilidad y altos costos debido al tratamiento con terapia de reemplazo renal (TRR).² Debido a esto, sin importar el escenario hospitalario, debemos diagnosticarla tempranamente e intervenir para evitar el uso de TRR.³ Desafortunadamente los criterios existentes de LRA (Tabla 1), aunque son extremadamente útiles y ampliamente validados siguen siendo limitados.⁴

En la última década se ha observado una explosión en la investigación de los biomarcadores en el campo de la LRA. La búsqueda se centra en marcadores que se eleven de manera importante aun cuando no existan cambios significativos en la creatinina o en la disminución de la uresis. Algunas formas de lesión, particularmente aquellas anormalidades en la señalización celular y la disfunción microvascular han sugerido a la interleucina 18, a la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), y a la molécula de lesión renal-1 como marcadores de LRA por sepsis;⁵ sin embargo, aún falta estandarizar las mediciones entre laboratorios, definir los puntos de corte y evaluar la monitorización de su comportamiento para establecer medidas terapéuticas. En el caso de NGAL, algunos factores pueden afectar el establecimiento de un punto de corte, por ejemplo la edad, sexo, presencia de leucocituria y la enfermedad renal crónica.⁶

Se ha reconocido la asociación de NGAL con el diagnóstico temprano de LRA, pero no está claro si el valor de esta elevación puede determinar el estadio en el que se clasificará al paciente, por lo que el objetivo primario de este estudio es determinar si existe un aumento lineal del valor sérico de NGAL de acuerdo con el grado de clasificación de LRA y como objetivos secundarios corroborar la elevación de NGAL previo al

diagnóstico de LRA y observar el comportamiento posterior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo con los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Fundación Clínica Médica Sur en el periodo de julio a agosto de 2013. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de LRA al ingreso y también aquellos que desarrollaron LRA durante su estancia. Los criterios de exclusión fue la ausencia de registros séricos de NGAL o datos incompletos en el expediente. Únicamente se realizó revisión de expedientes con confidencialidad de los nombres de los pacientes.

Se obtuvo el registro del valor de NGAL sérico a la llegada de los pacientes con diagnóstico de LRA al ingreso a UCI y a las 24 h. Para los pacientes que la desarrollan durante su estancia se tomaron valores 24 h antes, al diagnóstico y 24 h después. Para los pacientes que no desarrollaron LRA se registró la medición más alta de NGAL durante su estancia. Los pacientes que desarrollaron LRA fueron clasificados de acuerdo con los criterios de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de LRA⁴ (Tabla 1).

Se calculó la media y desviación estándar para las variables continuas, se utilizó la prueba t y se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 52 pacientes a la UTI, de los cuales uno fue excluido por no contar con medi-

Tabla 1. Estadios de la lesión renal aguda.

Estadio	Creatinina sérica	Uresis
1	Creatinina 1.5-1.9 veces la basal o incremento ≥ 0.3 mg/dL	< 0.5 mL/kg/h por 6-12 h
2	Creatinina 2.0-2.9 veces la basal	< 0.5 mL/kg/h por ≥ 12 h
3	Creatinina tres veces la basal o Incremento en la creatinina ≥ 4.0 mg/dL o Inicio de la TRR o < 18 años, disminución de la TFGe < 35 mL/min por 1.73 m^2	< 0.3 mL/kg/h por ≥ 24 h o Anuria por > 12 h

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada. TRR: terapia de reemplazo renal.⁷

ción de NGAL. De los 51 pacientes, 13 (25.5%) presentaron diagnóstico de LRA al ingreso, seis (15.7%) desarrollaron LRA durante la estancia en UTI y 32 (62.7%) permanecieron sin alteraciones renales (Figura 1).

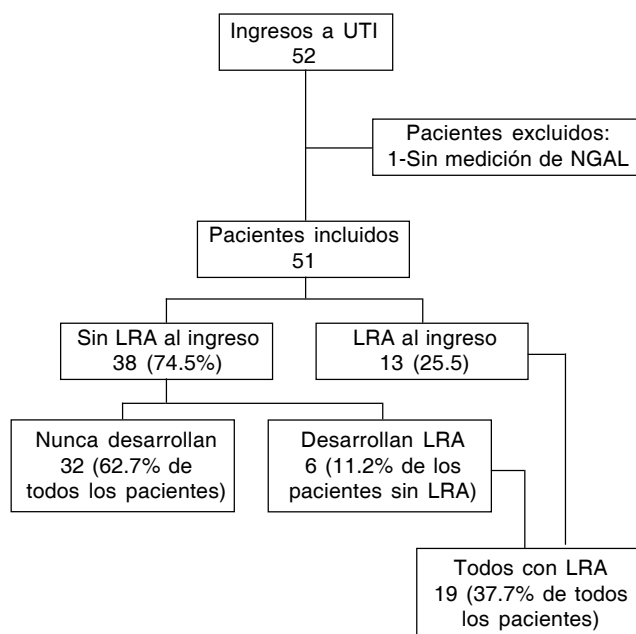


Figura 1. Epidemiología de la lesión renal aguda. Ingresaron 52 pacientes con exclusión de un paciente por no contar con valores de NGAL; 25.5% presentó LRA al ingreso, 62.7% nunca cumplieron los criterios y 11.7% lo desarrollaron durante su estancia en UTI con un total de 37.7% que cumplieron criterios de LRA. LRA: lesión renal aguda. UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

Se analizaron 51 casos, de los que 45.1% fueron hombres, y la media de edad fue de 59.3 ± 17.5 años. El 47% de la población tenía sobrepeso u obesidad. El 86.3% presentaba una o más comorbilidades, principalmente de origen cardiovascular (31.3%), endocrinológico (18.8%) o cáncer (25%).

Los pacientes con LRA al momento del ingreso se clasificaron de acuerdo con KDIGO como grado 1 (8%), grado 2 (6%) y grado 3 (12%), 74% no presentó LRA. Conforme avanzaron los días de estancia hospitalaria se incrementó el porcentaje en los grados 1 y 3 (Figura 2).

La media de NGAL 24 h antes del diagnóstico de LRA fue 347.9 ± 497 y se elevó a $749.6 \pm 1,484$ al diagnóstico, descendiendo a 503.1 ± 754 después de 24 h. Los pacientes que nunca desarrollaron LRA presentaron una media de NGAL de 66.8 ± 115 . Los valores de NGAL 24 h antes, al momento del diagnóstico y a las 24 h posteriores fueron significativamente mayores a los valores de los pacientes sin LRA, $p = 0.01$, $p = 0.03$ y $p = 0.009$, respectivamente (Figura 3).

De acuerdo con la clasificación de KDIGO, los pacientes con LRA grado 1, 2 y 3 presentaron valores de NGAL de 284 ± 265 , 173 ± 166 y $1,322 \pm 2,065$, sin encontrar diferencia significativa entre los diferentes grados de severidad ($p = 0.603$) (Figura 4).

DISCUSIÓN

En este trabajo se corroboró la elevación de los valores NGAL desde 24 h antes del cumplimiento de los criterios de KDIGO para LRA; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los niveles de NGAL y el estadio de LRA.

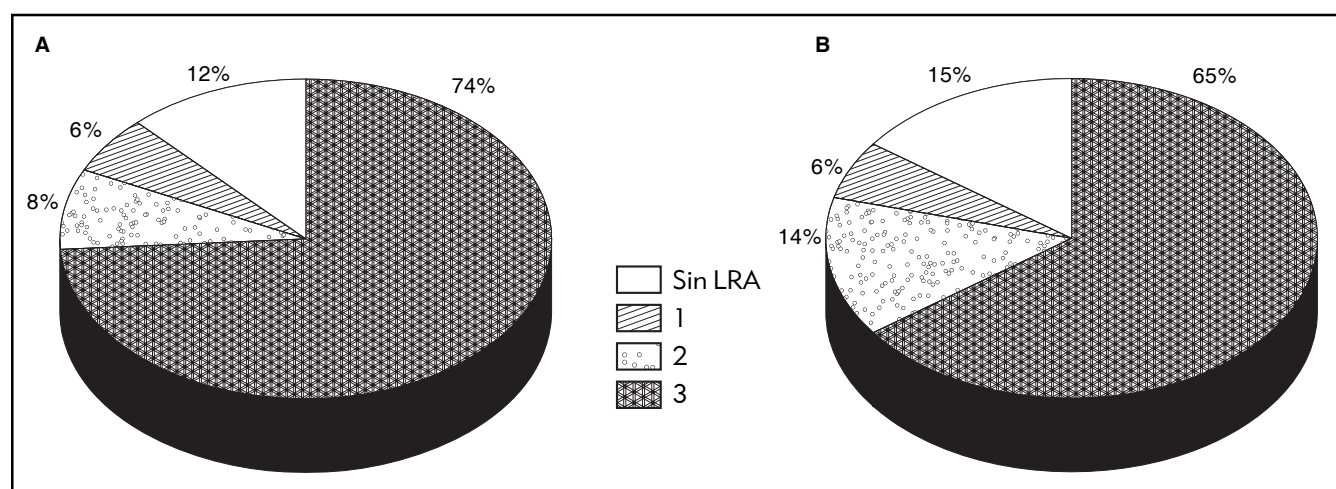


Figura 2. Prevalencia de lesión renal aguda al ingreso y progresión durante el internamiento. **A.** Clasificación KDIGO de LRA al ingreso. **B.** Clasificación KDIGO máxima de LRA.

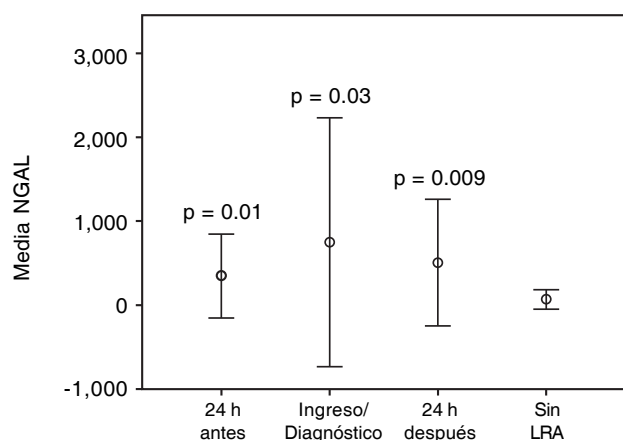


Figura 3. Progresión de NGAL a lo largo del tiempo, en pacientes con y sin lesión renal aguda.

Varios estudios han generado áreas bajo la curva de 0.78 a 0.92 en relación con la habilidad de NGAL para diagnosticar LRA hasta 48 h previas a cumplir los criterios de RIFLE.¹ Incluso en un estudio realizado en el Reino Unido en pacientes internados en UTI se encontraron alto valor predictivo positivo para NGAL medido a las 72 h previas al diagnóstico.⁷

Es importante mencionar que NGAL se ha estudiado en muestras séricas y urinarias, sin existir diferencia entre ambos,⁸ de manera que nuestros resultados con NGAL sérico no modifica los resultados.

En una revisión sistemática realizada por Haase, *et al.*,⁹ se demostró un alto valor predictivo positivo del nivel de NGAL para iniciar la TRR, con una razón de riesgo de 12.9 (IC 95% 4.9-33.9) para valores mayores a 150 ng/mL. En nuestro estudio el estadio más avanzado de LRA presentó una media muy por encima de este umbral (1,322 ng/mL) con un mayor riesgo para el uso de TRR. Por otro lado, también se ha documentado la correlación entre el aumento de los niveles plasmáticos de NGAL y la mortalidad en un subgrupo de pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal.¹⁰ Los estudios realizados presentan importante heterogeneidad, por lo que hace difícil llegar a conclusiones fuertes sobre la utilidad de NGAL como predictor de LRA en pacientes hospitalizadas en unidades críticas.¹¹

La estandarización de biomarcadores es importante en la evaluación del riesgo de desarrollo de LRA para estratificar a cada individuo dentro de una población, así como la necesidad de identificar terapias adecuadas o evitar tratamientos que puedan dañarlo.¹² El nivel de corte para el diagnóstico temprano de LRA no se ha estandarizado y

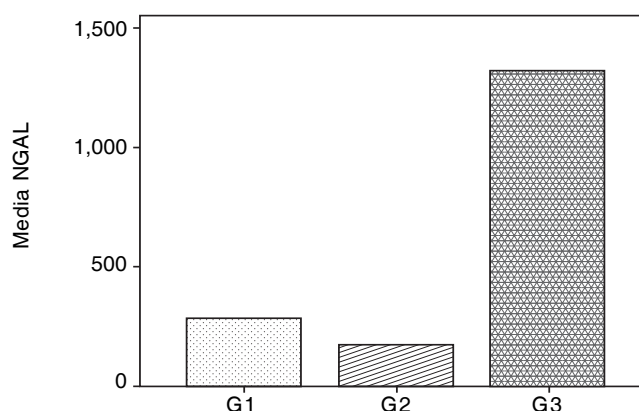


Figura 4. Media de NGAL de acuerdo con la gravedad de la lesión renal aguda evaluada por KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

tampoco se ha concluido que este biomarcador sea exclusivo para diagnosticar LRA. Existen reportes del uso de este biomarcador en la actividad de nefritis lúpica y la evaluación de la respuesta al tratamiento, con buena sensibilidad y especificidad,¹³ aunque faltan estudios mayores que lo corroboren.

También es importante mencionar que parece que la combinación del análisis del sedimento urinario con los valores de NGAL puede crear un panel de biomarcadores que mejore la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de LRA.¹⁴ No obstante, evaluar el contexto de la etiología de la LRA y aplicar un criterio personalizado en cada paciente continúa siendo el pilar para la toma de las decisiones clínicas.

Este trabajo presenta fortalezas importantes debido a su diseño prospectivo que incluyó a pacientes mexicanos en los que se evaluó el papel de NGAL en la predicción de LRA.

El estudio está limitado por realizarse en un sólo centro hospitalario con un pequeño número de pacientes, por lo que no fue posible realizar un análisis multivariado que pudiera corroborar o descartar las variables demográficas que afectan la medición de NGAL.

CONCLUSIÓN

Corroboramos la elevación de NGAL 24 h antes del diagnóstico de LRA de acuerdo con los criterios de KDIGO; sin embargo, no encontramos un aumento lineal entre el valor de NGAL y el estadio de gravedad. Se necesitan más estudios que permitan determinar la eficacia y niveles de corte establecidos para el uso de biomarcadores de diagnóstico temprano de LRA.

REFERENCIAS

1. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380: 756-66.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Noventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and cost in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.
3. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott-G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: a comprehensive population-based study. *J Am SocNephrol* 2007; 18: 1292-8.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter* 2012; 2(Suppl.): 1-138.
5. McCoullough PA, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *ContribNephrol* 2013; 182: 5-12.
6. Carter JL, Lamb EJ. Evaluating new biomarkers for Acute Kidney Injury: putting the horse before the cart. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(4): 543-6.
7. Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden AP, Keating L. Plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18:R137.
8. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in Nephrology: Core Curriculum 2013. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(1): 165-78.
9. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group: Accuracy of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1012-24.
10. Gungor G, Ataseven H, DemirA, Solak Y, Gaipov A, Biyik M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver International* 2014; 34(1): 49-57.
11. Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev M, Perner A. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Critical Care* 2013; 17:211.
12. Ronco C. Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? *Critical Care* 2014; 18:680.
13. Torres-Salido MT, Cortés-Hernández J, Vidal X, Pedrosa A, Vi-lardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis. *Nephrol Dial Trans-plan* 2014; 29: 1740-9.
14. Perazella MA. The Urine Sediment as a Biomarker of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2015. DOI:http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.342