UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

"EVALUACIÓN DE LA "LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS" COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS"

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Ricachi Guevara, Andrea Michelle

Tutora: Lcda. Mg. De la Torre Fiallos, Ana Verónica

Ambato – Ecuador

Julio 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

“EVALUACIÓN DE LA “LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS” COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS” desarrollado por Ricachi Guevara, Andrea Michelle, estudiante de la carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, julio 2025

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
ANA VERONICA DE LA TORRE FIALLOS
Validar únicamente con FirmaEC

…….

De la Torre Fiallos, Ana Verónica

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión: **"EVALUACIÓN DE LA "LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS" COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS",** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de auditoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, julio 2025

LA AUTORA

Andrea Michelle Ricachi Guevara
Time Stamping Security Data

……

Ricachi Guevara, Andrea Michelle

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Lcda. Mg. De la Torre Fiallos, Ana Verónica con CC: 1803886306 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"EVALUACIÓN DE LA "LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS" COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS",** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, julio 2025

Firmado electrónicamente por:
ANA VERONICA DE LA TORRE FIALLOS
Validar únicamente con FirmaEC

.....

De la Torre Fiallos, Ana Verónica

CC: 1803886306

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Ricachi Guevara, Andrea Michelle con CC: 1850195924 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"EVALUACIÓN DE LA "LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS" COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS",** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, julio 2025



……..

Ricachi Guevara, Andrea Michelle

CC: 1850195924

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **"EVALUACIÓN DE LA "LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS" COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS",** de Ricachi Guevara, Andrea Michelle, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, julio 2025

Para su constancia firma

……..

Presidente

…….. ……..

1er Vocal 2do Vocal

Certificado N°: 1924{{proceso}}

El, Dr.C. Efraín Velasteguí López. PhD. Director y editor de la revista electrónica "**Anatomía Digital**", (ISSN 2697-3391) alojada en http://www.anatomiadigital.org

ACREDITA QUE:

El artículo **"Evaluación de la "lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos" como biomarcador temprano de daño renal en pacientes diabéticos"** evaluado por pares ciegos (doble-blind), que consta de 21 páginas en formato PDF, cuyos autores son: Andrea Michelle Ricachi Guevara., & Ana Verónica De la Torre Fiallos., ha sido aceptado para su publicación en el Vol 8 Num 2.2. **Biomarcadores,** de Junio 2025.

http://www.anatomiadigital.org

Lo que se hace constar en Ambato 13 de mayo de 2025

El Director

Fdo.: Efraín Velasteguí López

Ambato - Ecuador
099 823 5485
publicaciones@cienciadigital.org

Para verificar la validez del certificado ingrese a : www.cienciadigitaleditorial.com/búsqueda o escanee el código QR

DEDICATORIA

La voluntad de Dios es perfecta y sin el nada de esto habría sido posible. Quiero dedicar este logro a su gloria, pues es él quien permite que lo que un día fue un sueño lejano, se transforme en realidad.

Andrea Ricachi

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme sabiduría y constancia, por permitir abrirme paso en este camino con su infinita bendición, brindándome fortaleza, por abrazarme en silencio y ser mi luz en días inciertos.

A mis padres Marsela y Carlos, pilares de mi vida, por su perseverancia y apoyo incondicional, por demostrarme que el amor, dedicación y sacrificios son su mayor enseñanza.

A mi hermano, Steven, por ser mi otra mitad y una parte fundamental cuando sentí que seguir no era posible.

A mi Gerardito, por tu presencia silenciosa, tu ternura y compañía.

A Jimmy, por ser una de esas presencias discretas pero inolvidables que llegan en el momento justo y dejan huellas profundas, por su apoyo y motivación, por mantenerse en este proceso y ser parte de él.

A mis profesores, quienes durante la carrera me han enseñado la disposición de trabajar incesantemente por la vida de nuestros pacientes.

A mis amigos y compañeros de salón, ahora colegas, con quienes hemos compartido éxitos y fracasos.

A mi tutora, Lcda. Mg. Ana Verónica de la Torre Fiallos, que con su conocimiento y experiencia ha dirigido cada paso de este trabajo.

A la Universidad Técnica de Ambato, por permitir que este sueño haya sido posible.

Andrea.

“EVALUACIÓN DE LA “LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS” COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS”

RESUMEN

NGAL es un biomarcador temprano para detectar daño renal tubular e insuficiencia renal precoz en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya que su concentración sérica se eleva a las 2h del daño y precede 24h al incremento de la concentración sérica de creatinina, superando biomarcadores tradicionales como creatinina, microalbuminuria, albuminuria cistatina C y KIM-1, en sensibilidad (90 - 95%) y especificidad (90 – 95%). Su elevación en orina o suero refleja daño proximal es decir una reabsorción alterada y distal por una sobreproducción de esta proteína reflejando la salida de NGAL no reabsorbido que proviene del túbulo proximal dañado y creando una secreción activa desde el túbulo distal lesionado, vinculado a estrés oxidativo e inflamación, alterando vías de señalización como la de JAK-STAT en la cual JAK al ser una tirosina quinasa que al momento de activarse va a fosforilar proteínas STAT, es por ello que, STAT se trasloca al núcleo y regula la expresión de genes por lo tanto esta vía de señalización va a aumentar la expresión de citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y otras moléculas que inducen fibrosis y la progresión de nefropatía diabética. Los inmunoensayos rápidos como la inmunocromatografía, ELISA y PCR cuantitativa son métodos clave para su medición, al combinarlo con biomarcadores como KIM-1 o cistatina C, mejora la precisión diagnóstica en enfermedad glomerular. Aunque inhibirlo podría retrasar la fibrosis renal, su rol protector sugiere que modular su expresión (no bloquearla) es más viable.

PALABRAS CLAVES: INSUFICIENCIA RENAL, INSUFICIENCIA RENAL AGUDA, BIOMARCADORES BIOLÓGICOS, LIPOCALINA-2, DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

“EVALUATION OF NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN AS AN EARLY BIOMARKER OF KIDNEY DAMAGE IN DIABETIC PATIENTS”

ABSTRACT

NGAL is an early biomarker for the detection of tubular renal injury and early-stage renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus, as its serum concentration increases within two hours of injury and precedes the rise in serum creatinine levels by approximately 24 hours. It demonstrates superior diagnostic performance compared to traditional biomarkers such as creatinine, microalbuminuria, albuminuria, cystatin C, and KIM-1, with sensitivity and specificity ranging from 90 to 95%. Elevated levels of NGAL in urine or serum indicate both proximal and distal tubular damage. In the proximal tubule, injury leads to impaired reabsorption of NGAL, whereas in the distal tubule, cellular stress induces active overproduction and secretion of the protein. This phenomenon is associated with oxidative stress and inflammation, which in turn activate signaling pathways such as JAK-STAT. Upon activation, JAK (a tyrosine kinase) phosphorylates STAT proteins, promoting their translocation into the nucleus where they regulate the transcription of genes involved in pro-inflammatory cytokine production, growth factor expression, and other mediators that contribute to fibrosis and the progression of diabetic nephropathy. Rapid immunoassays, including immunochromatography, ELISA, and quantitative PCR, are essential methodologies for NGAL quantification. When combined with complementary biomarkers such as KIM-1 or cystatin C, diagnostic accuracy in glomerular disease is significantly enhanced. Although pharmacological inhibition of NGAL could potentially delay the onset of renal fibrosis, its protective role suggests that modulating rather than suppressing its expression may be a more appropriate therapeutic strategy.

KEYWORDS: KIDNEY FAILURE, RENAL INSUFFICIENCY, BIOLOGICAL MARKERS, LIPOCALIN-2, DIAGNOSIS CLINICAL.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica y compleja que va en ascenso, en la cual, el cuerpo no puede regular correctamente los niveles altos de glucosa en sangre, causando complicaciones graves como enfermedades cardiacas, daño renal, daño en los nervios, vasculatura y ceguera (1). De esta manera, la diabetes debe ser controlada a tiempo para evitar problemas de salud a largo plazo (2). Según la Asociación Americana de la Diabetes (3, 4) se ha estandarizado pruebas y valores de referencia para poder clasificarlas tanto en prediabetes, diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2 (3). Siendo este último uno de los trastornos más comunes a nivel mundial en la que más de un 90% de los casos son afecciones causadas por: resistencia a la insulina, una respuesta secretora de insulina compensatoria inadecuada y una secreción deficiente de insulina por parte de las células β (4).

Según el último Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (FID, 2025) (5) la progresión de esta enfermedad provoca una alteración en la homeostasis de la glucosa llevando a causar hiperglucemia además que van de la mano con factores como la obesidad, dietas hipercalóricas, estilos de vida sedentarios y el envejecimiento de la población, incluyendo que 1 de cada 9 de la población adulta (20-79 años) vive con diabetes, y más de 4 de cada 10 desconocen que padecen esta afección (5), sin dejar de lado factores de riesgo como la combinación compleja de factores genéticos, ambientales y metabólicos, sin embargo, la incidencia y prevalencia de este tipo de diabetes conlleva a un riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda debido a un mal filtrado glomerular (6,7). En este contexto, a la insuficiencia renal aguda se la define como una pérdida o disminución de la capacidad de los riñones de filtrar sangre, causando alteraciones en la homeostasis tanto de la función plaquetaria, presión arterial, volemia, equilibrio electrolítico y equilibrio ácido base que, a largo plazo la hiperglucemia persistente y la disfunción renal conducen a evolucionar en nefropatía diabética (8,9).

La nefropatía diabética es una complicación que afecta a la mitad de los pacientes con diabetes tipo 2, mientras que en la diabetes tipo 1 se ve afectado a más de un tercio de los pacientes (7). Esta afección conlleva a una de las principales causas de enfermedad renal crónica a nivel mundial, se desarrolla a través de una interacción compleja de hiperglucemia crónica, estrés oxidativo e inflamación (8). Sin embargo, esta comienza con un aumento de la filtración glomerular y la aparición periódica de microalbuminuria, la siguiente etapa es una disminución de la TFGe y la aparición constante de

microalbuminuria, que aumenta con la duración de la enfermedad. El aumento de la excreción urinaria de proteínas es una señal de deterioro de la función renal y un factor pronóstico de progresión de la enfermedad (9).

En el ascenso de la enfermedad puede ser de horas o en días y su elevación sobre las cifras basales normales de la concentración sérica de creatinina y urea sirven para evaluar un diagnóstico. Sin embargo, en los últimos años se ha buscado la consolidación de nuevas técnicas de diagnóstico (10). Por lo tanto, la disponibilidad y uso de biomarcadores ha permitido una detección de cambios y evidencia de lesiones tempranas en el riñón, es por ello que, se han investigado el uso de estos, destacando los siguientes NAG (N-Acetilglucosamina), GST (Glutation-S-Transferasa), IL-18 (Interleucina 18), KIM-1 (Molécula de injuria renal), C-C (Cistatina C), TIMP2-IGFBP7 (Inhibidor tisular de metaloproteinasa-2 proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7) y NGAL (Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos) (9, 10).

La NGAL es una pequeña proteína de 178 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de las lipocalinas, que consta de 20 proteínas. Estas proteínas comparten una estructura que forma un cáliz que se une y transporta una serie de proteínas de bajo peso molecular que definen la actividad biológica de cada lipocalina (11). Encontrándose en niveles muy bajos en diferentes tejidos, como el riñón, la tráquea, los pulmones, el estómago, o el colon, y su expresión aumenta marcadamente en la inflamación. Por tanto, constituye un biomarcador de activación leucocitaria sistémica, también es considerado un reactante de fase aguda. La expresión de NGAL en el epitelio tubular distal aumenta, particularmente en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo colector. La concentración urinaria de NGAL aumenta en condiciones de daño tubular, tanto por una menor reabsorción como por una mayor liberación a la luz tubular, indicando daño tubular tanto proximal como distal (12).

Se considera a este biomarcador como un predictor precoz de daño renal, ya que su concentración sérica se eleva a las 2h del daño y precede 24h al incremento de la concentración sérica de creatinina, es por ello que la presente revisión tiene por objetivo evaluar, explorar y determinar la eficacia de NGAL, como biomarcador de daño renal temprano frente a otros biomarcadores destacando su capacidad de identificación en personas que, por su condición diabética, buscan el desarrollo de estrategias de diagnóstico más eficaces y oportunas.

MÉTODOLOGÍA

El presente estudio se desarrolla bajo la modalidad documental con el fin de recopilar la información necesaria y realizar el análisis comparativo, de acuerdo con la naturaleza de sus fuentes de datos enfocada en un análisis de NGAL e insuficiencia renal temprana en pacientes que presentan diabetes mellitus tipo II. Además, se fundamenta en un enfoque descriptivo, no experimental y analítico para el procesamiento e interpretación de la información. Posterior a ello se seleccionó la información de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión, utilizando un método Prisma.

1.1. Criterios de inclusión

Se va a utilizar estudios de revisión y artículos originales que evalúen a NGAL (en orina, suero o plasma) como biomarcador en pacientes con riesgo o diagnóstico de daño renal agudo (DRA) o lesión renal aguda (LRA). Artículos que utilicen los criterios RIFLE, AKIN o KDIGO para definir y clasificar la gravedad del DRA o LRA. Adicional se incluirán publicaciones a partir del año 2020. Sin embargo, se considerarán artículos anteriores si aportan información relevante.

1.2. Criterios de exclusión

Artículos de opinión, cartas al editor, resúmenes de congresos y estudios de caso aislados.

1.3. Base de datos

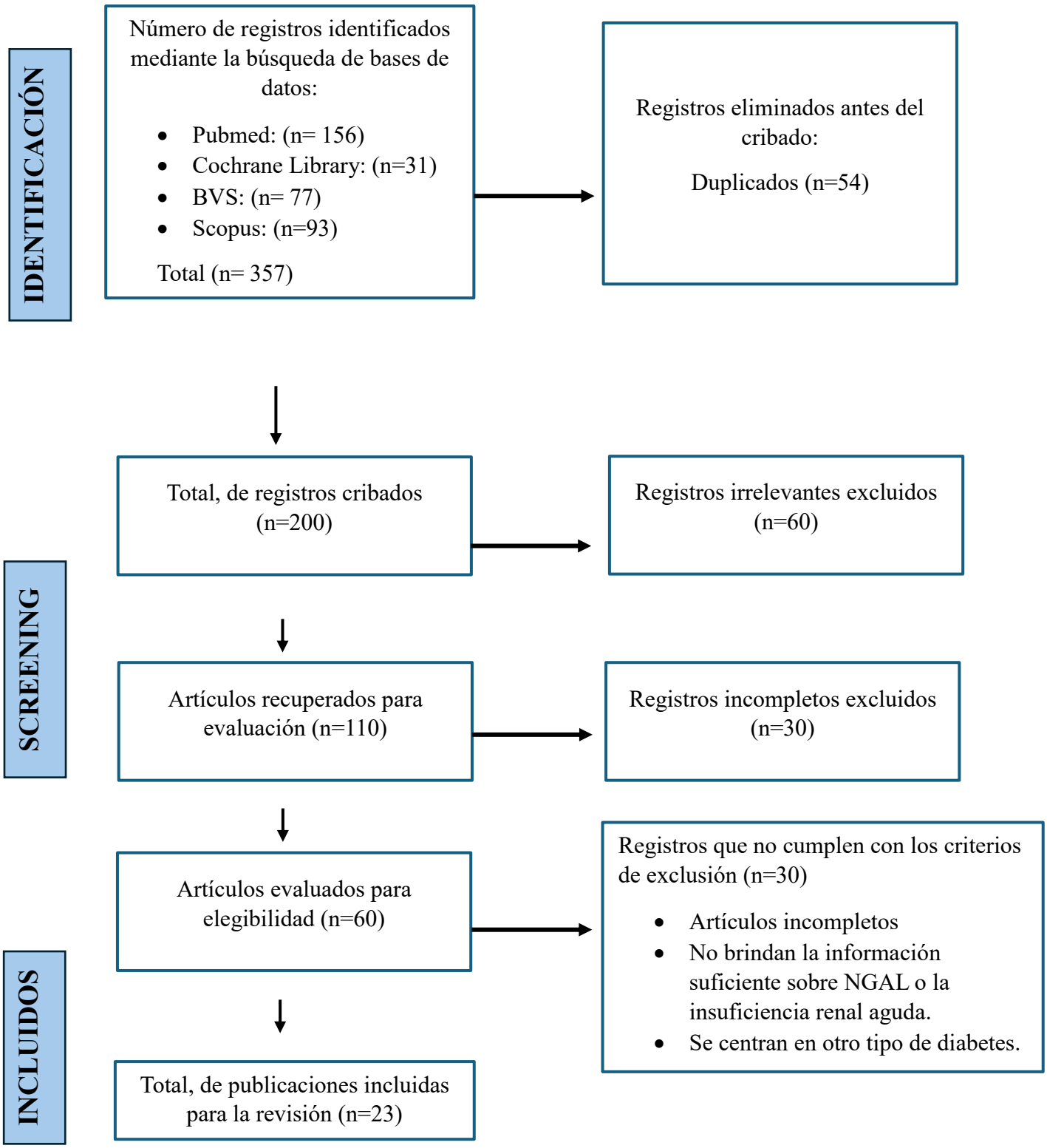
Este estudio corresponde a una revisión bibliográfica en la cual se incluirán datos relevantes obtenidos en bases de datos como PubMed, Scopus, BVS, Cochrane Library y Revistas Médicas. Se utilizaron palabras claves o DeCS/MeSH relacionadas con el tema, tales como: "*Kidney Failure" "Renal Insufficiency" "Biological Markers" "Lipocalin-2" "Diagnosis Clinical"* se buscaron términos combinados y solos.

Se realizó una selección por título y resumen, una vez seleccionados los artículos se realizó una revisión profunda del texto completo. Para la realización del método PRISMA se utilizó la plantilla de Rayyan para seleccionar los artículos duplicados.

Se presenta la identificación de estudios a través de una búsqueda en distintas bases de datos y registros como se muestra en la **figura 1**.

Figura 1. *Diagrama de flujo, basado en el método Prisma*

IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS A TRAVÉS DE BASES DE DATOS Y REGISTROS



RESULTADOS

La Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL), también conocida como lipocalina-2, es una proteína de 25 kDa perteneciente a la familia de las lipocalinas, un grupo de proteínas que transportan pequeñas moléculas como lípidos, esteroides y metabolitos. Se descubrió inicialmente como una proteína unida a la Gelatinasa de Neutrófilos (MMP-9), de ahí su nombre, tiene forma de barril tridimensional con un sitio de unión denominado cáliz para la adhesión de ligandos confiriendo la capacidad de unirse a una variedad de moléculas hidrofóbicas, permitiéndole así participar en diversos procesos biológicos, como la regulación de las homeostasis de hierro, la respuesta inflamatoria y la protección contra infecciones bacterianas. (13).

Se ha demostrado que NGAL se expresa en una amplia gama de tipos celulares y tejidos dentro de los cuales se incluyen adipocitos, células tubulares renales, células epiteliales de vías respiratorias, corazón e hígado sugiriéndola como una proteína importante en la homeostasis y la respuesta a la lesión de distintos órganos y sistemas (14). La expresión de esta proteína da lugar, en respuesta a diversos estímulos como el daño tubular, por lo que, NGAL es secretada hacia el espacio extracelular, es decir, el entorno fuera de la célula donde fue producida como puede ser el lumen tubular renal, intersticio o por el torrente sanguíneo y la orina, en estos fluidos biológicos, NGAL ejerce funciones protectoras y reparadoras, como la modulación de la respuesta inflamatoria y la promoción de la regeneración tubular induciéndola como un biomarcador sensible y precoz de insuficiencia renal aguda (15).

Esta proteína presenta un bajo peso molecular por lo que se filtra fácilmente por el glomérulo, contiene una carga ligeramente negativa o neutra lo que influirá en la interacción con la membrana glomerular, puesto que, está recubierta por proteoglicanos cargados negativamente, además, las moléculas con un peso superior de 69 kDa no se filtran, de modo que, en condiciones normales la mayor parte de NGAL filtrada va a ser reabsorbida por las células del túbulo proximal, esta reabsorción esta mediada por receptores específicos en la membrana apical de las células tubulares que internalizan esta proteína mediante endocitosis, tomando en cuenta que la reabsorción de esta proteína es saturable es decir cuando la reabsorción excede la capacidad de concentración de NGAL esta no se reabsorbe y va ser como parte final en la formación de la orina (15, 16).

En este contexto, esta proteína y dependiendo del tipo de muestra que se tome para su análisis, encontramos los siguientes los valores de referencia; normal, en orina son <50ng/mL mientras que en suero y plasma es de <100 ng/ mL, se considera elevado en orina cuando se encuentra entre 50 – 149 ng/ mL y en suero y plasma >150 ng/ mL y valores muy elevados en orina tanto para suero y plasma con valores superiores a 300 ng/ mL, pues al existir algún tipo de daño la concentración de NGAL en orina y plasma aumenta rápidamente 2–6 horas después de una agresión renal, tomando como referencia el análisis de creatinina sérica ya que su incremento se da entre 24–48 horas (17).

Por lo tanto, se propone a NGAL como biomarcador temprano de daño tubular y de lesión renal aguda incluso antes de que se altere la tasa de filtración glomerular, así como también daños a nivel de las células del túbulo proximal y distal del riñón ya que en respuesta al daño en el riñón las células del túbulo colector y del asa de Henle aumentan la expresión de esta proteína convirtiéndola en un biomarcador dual reflejando la salida de NGAL no reabsorbido que proviene del túbulo proximal dañado y creando una secreción activa desde el túbulo distal lesionado (15, 18).

Al hablar de Insuficiencia renal aguda la elevación de NGAL se desencadena por una compleja interacción de factores como la isquemia tubular en la que la hipoperfusión renal, resultante de la disminución del flujo sanguíneo o la oclusión vascular, dando como origen un estrés oxidativo mitocondrial en las células tubulares, lo que activa la vía de señalización NF-κB y la consiguiente liberación de NGAL como parte de un programa de respuesta reparadora. Esta vía de señalización es un complejo proteico que se encarga de regular genes que se expresan en respuesta a inmunidad e inflamación y que en condiciones normales permanece inactivo y está unido a inhibidores (IkB) pero cuando existen estímulos como estrés oxidativo, daños o infecciones estas reaccionan mediante la activación de estos inhibidores que serán trasladados al núcleo crucial en respuestas inmunitarias y también la exposición a fármacos nefrotóxicos o productos endógenos como mioglobina lo puede dañar (18).

NGAL una vez liberada al torrente sanguíneo y a la orina este va a ejercer diversos efectos protectores y reparadores para el riñón incluida la proliferación y diferenciación de las células tubulares, la modulación de la respuesta inflamatoria y la prevención de la apoptosis celular. Sin embargo, en situaciones de daño renal grave y prolongado, la sobreexpresión de NGAL puede contribuir a la fibrosis y al deterioro progresivo de la función renal (19).

El buen funcionamiento o no a nivel renal se encuentra relacionado en aquellas personas diagnosticadas con Diabetes, sobre todo en aquellas que al tener esta patología no controlan sus hábitos alimenticios, es importante indicar que NGAL se podría utilizar como un biomarcador dentro de la clínica (19). La diabetes se caracteriza por presentar estados de hiperglucemia prolongada, esto conlleva problemas vasculares, como es la Nefropatía Diabética (ND) considerada como una complicación crónica microvascular, aproximadamente, el 40% de pacientes con diabetes mellitus tipo II (DM2) desarrollan nefropatía diabética, la cual, es la principal causa de la enfermedad renal crónica terminal. Por ello, la aplicación de marcadores tempranos de daño renal como la NGAL es fundamental (15).

Al hablar de la nefropatía diabética decimos que la fisiopatología de esta enfermedad se ha descrito por diferentes mecanismos fisiopatológicos que se relacionan con el daño renal causado por la hiperglicemia mantenida y severa (20). En pacientes con diabetes mellitus tipo II (DM2), la hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina generan un ambiente propicio para la disfunción tubular y el desarrollo de Nefropatía Diabética (ND) a través de múltiples mecanismos como la activación de la vía de señalización JAK/STAT, la cual por causa del estrés oxidativo que provoca una inflamación crónica va a activar ésta vía en la cual JAK es una tirosina quinasa que al momento de activarse va a fosforilar proteínas STAT, es por ello que, STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) por sus siglas en inglés se trasloca al núcleo y regula la expresión de genes por lo tanto esta vía de señalización va a aumentar la expresión de citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento como TGF-β y otras moléculas que inducen fibrosis y la progresión de nefropatía diabética principalmente, también incrementa la transcripción del gen NGAL y promueve la inflamación y el daño tubular y la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) que induce vasoconstricción, retención de sodio y liberación de aldosterona, lo que contribuye a la hipertensión intraglomerular y al daño de los podocitos, las células especializadas que forman la barrera de filtración glomerular (18, 21).

Estos mecanismos explican por qué los niveles urinarios elevados de NGAL (≥150 ng/mL) pueden predecir el desarrollo de Nefropatía Diabética (ND) hasta 18 meses antes de la aparición de microalbuminuria, un marcador tradicionalmente utilizado para el diagnóstico de la enfermedad renal diabética. En la nefropatía diabética se ha observado

una correlación positiva entre los niveles de NGAL y la gravedad de la hipertrofia glomerular, la disfunción podocitaria y el grado de proteinuria presente (21).

Dentro de las pruebas de rutina que se realiza en un laboratorio para el análisis de daño renal se toma en cuenta a creatinina sérica y la albumina en orina, tomando en cuenta su utilidad para la detección temprana de insuficiencia renal temprana en pacientes con DM2 es limitada (19). La creatinina sérica, al depender de la masa muscular y la tasa de filtración glomerular, Puede no reflejar cambios relevantes en la función renal. La albuminuria, por su parte, suele manifestarse en estadíos más avanzados de la ND, lo que dificulta la implementación de intervenciones preventivas tempranas. Por lo tanto, una prueba innovadora es NGAL como un biomarcador superior debido a su capacidad para detectar el daño tubular en etapas más tempranas (21).

Estudios han demostrado que los niveles de NGAL se elevan significativamente en respuesta a la lesión renal, incluso antes de que se produzcan cambios detectables en la creatinina sérica o la albuminuria (18). Además, NGAL ha demostrado ser un predictor independiente del riesgo de progresión de la ND en pacientes con DM2. Así mismo otras pruebas que se incluyen en el estudio para daño renal, tenemos a Cistatina C la cual mide los niveles de proteína en sangre ya que es producida de forma constante por las células nucleadas y filtrada completamente por el glomérulo, su concentración en sangre se va a ver elevada cuando hay una disminución en la tasa de filtración glomerular (22). La molécula de lesión renal-1 (KIM-1), por el contrario, es un biomarcador altamente sensible y especifico de lesión tubular renal medido en orina, este se expresa en niveles muy bajos en riñones sanos, pero su expresión aumenta en las células epiteliales del tubulo proximal en presencia a lesiones, por lo tanto, NGAL presenta ventajas significativas en términos de disponibilidad, y facilidad de medición. Si bien, la cistatina C ha demostrado ser un marcador sensible de la TFG, su utilidad para la detección temprana de la IRA puede verse limitada por su reabsorción tubular. KIM-1, por su parte, es un marcador específico de daño tubular, pero su medición puede ser más compleja que la de NGAL (18).

La cuantificación de NGAL se puede realizar utilizando diversas metodologías analíticas, cada una con sus propias ventajas y limitaciones como se muestra en la **tabla 1**.

Tabla 1: *Metodologías para la determinación de NGAL*

Método	Muestra	Sensibilidad	Especificidad	Tiempo
ELISA	Orina	92 %	88 %	4 horas
Inmunocromatografia	Suero	85 %	82 %	15 minutos
PCR cuantitativa	Tejido	95 %	90 %	6 horas

La metodología ELISA utiliza anticuerpos específicos unidos a enzimas para detectar NGAL en suero u orina. Tras fijar los anticuerpos en una placa, la muestra se incuba, permitiendo la unión antígeno-anticuerpo. Un segundo anticuerpo enzimático revela la presencia de NGAL mediante un cambio de color medido por espectrofotometría (20).

Mientras que la Inmunocromatografía se basa en tiras reactivas con anticuerpos marcados detecta NGAL en 15 minutos mediante flujo lateral. La muestra (orina/suero) migra por la tira, generando una señal visible al unirse a NGAL. Aunque rápida y útil en urgencias, su sensibilidad (85%) y especificidad (82%) son menores comparadas con ELISA, limitando su uso a tamizajes iniciales. Finalmente, la PCR cuantitativa amplifica el ARN del gen *LCN2* (que codifica NGAL) en tejido renal o células tubulares de orina. Tras extraer ARN y convertirlo en ADNc, se cuantifica con sondas fluorescentes (20, 22). Es altamente sensible (95%) y específica (90%), pero requiere biopsias o muestras complejas, siendo principalmente útil en investigación o para diferenciar etiologías del daño renal (22).

En la cual podemos mencionar que los puntos de corte óptimos para el diagnóstico de insuficiencia renal temprana y la predicción a una nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo II son; en orina ≥150 ng/mL (AUC 0.89 para IRA) y en suero y plasma ≥180 ng/mL (AUC 0.82 para progresión a ERC). Por lo cual cabe mencionar que Los inmunoensayos rápidos en orina han surgido como una técnica preferida debido a su relación costo-efectividad, su facilidad de uso y su buena correlación con los hallazgos histopatológicos en biopsias renales (23).

Por consiguiente, se demostrará la eficacia de este biomarcador frente a otros como se muestra en la **tabla 2.**

Tabla 2: *Cuadro de resultados de determinación de NGAL en comparación con otros biomarcadores en pacientes que presentan diabetes mellitus tipo II*

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Costo	Resultado
Microalbuminuria	70 – 80 %	60 – 70 %	5 a 10 dólares	Detecta daño glomerular inicial, útil en diabetes.
Creatinina sérica	40 – 50 %	85 – 90 %	2 a 5 dólares	Tarda en elevarse, no es sensible a cambios tempranos. Afectada por masa muscular.
Albuminuria	60 – 75 %	65 – 80 %	10 a 15 dólares	Similar a microalbuminuria, detecta daño glomerular más que tubular.
Cistatina C	80 – 90 %	80 – 85 %	20 a 30 dólares	Filtrada libremente, pero reabsorbida tubularmente, lo que limita su sensibilidad para daño tubular específico.
KIM-1	85 – 90 %	85 – 90 %	50 a 60 dólares	Biomarcador específico para lesión tubular. Útil en daño agudo. Menos disponible.
NGAL	90 – 95 %	90 – 95 %	50 a 70 dólares	Elevación precoz (2–6 horas). Detecta daño tubular agudo incluso antes de alteración del FG. Muy sensible y específico.

Finalmente, decimos que NGAL es uno de los biomarcadores más sensibles y específicos para la detección temprana de insuficiencia renal aguda mucho antes que la creatinina sérica o microalbuminuria ya que aumenta rápidamente es decir en 2 – 6 horas tras el daño renal mientras que otros tardan en aparecer, es útil en pacientes que presentan Diabetes mellitus tipo II donde el daño se puede considerar subclínico y aun que el costo es más alto en comparación con otros biomarcadores su valor predictivo y preventivo lo compensa al permitir un daño temprano por ende una intervención precoz además de ser útil en orina, suero y plasma e incluso en líquido cefalorraquídeo (23).

DISCUSIÓN

Como ha sugerido Romejko (13) la Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL), también conocida como lipocalina-2, secretada principalmente por neutrófilos activados, aunque también se expresa en diversos tejidos como riñón, hígado, pulmón y corazón. Esta molécula posee un rol importante en el transporte de hierro y en la respuesta inflamatoria, y se ha identificado como un biomarcador sensible y temprano de lesión tubular renal, incluso antes de que se produzca una caída significativa en la tasa de filtración glomerular (TFG).

Al hablar de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), NGAL ha demostrado ser un marcador precoz, particularmente en pacientes con diabetes tipo 2, donde la hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina generan un ambiente proinflamatorio y prooxidante que daña las células epiteliales del túbulo proximal. Esto activa las vías como la de JAK/STAT lo cual lleva a daño celular, fibrosis y progresión a nefropatía diabética menciona Romejko (13).

En su estudio Coppolino (14) evaluó a pacientes con enfermedades glomerulares, demostrando que niveles elevados de NGAL urinaria predijeron de manera significativa la progresión del daño renal. Aunque su población no fue exclusivamente diabética, los resultados respaldan el valor pronóstico de NGAL como herramienta para monitorear el deterioro renal progresivo, especialmente en enfermedades crónicas con afectación glomerular como la DM2.

Por su parte Chakraborty y colaboradores (16) analizaron diversos biomarcadores urinarios en pacientes con DM2 sin hipertensión, encontrando que los niveles de NGAL estaban significativamente elevados en los pacientes con nefropatía diabética comparado con los controles. Este hallazgo resalta la utilidad diagnóstica de NGAL incluso en etapas tempranas de daño renal, donde aún no hay alteraciones en marcadores clásicos como la creatinina sérica o la albuminuria.

En un enfoque más teórico Lombi (15) propuso revisar la evidencia disponible sobre biomarcadores de daño renal agudo, concluyendo que NGAL tiene una ventaja significativa sobre otros biomarcadores tradicionales como la creatinina o la microalbuminuria por su rápida elevación post-lesión, su independencia de variables como masa muscular o edad, y su sensibilidad en fases subclínicas del daño renal. Sin

embargo, también destacaron la necesidad de estandarizar los métodos de medición y establecer valores de referencia bien definidos.

Finalmente estudios realizados por Romejko (13) ofrecen una revisión completa sobre NGAL, destacando sus formas moleculares (monómero, dímero y complejo NGAL/MMP-9), sus receptores celulares (megalina y 24p3R), y su participación en procesos de inflamación, fibrosis y progresión de enfermedad renal. En esta revisión también se menciona que NGAL puede medirse tanto en orina como en suero, siendo la forma urinaria más útil para evaluar daño tubular agudo, mientras que la forma sérica puede reflejar procesos inflamatorios sistémicos.

En conjunto, estos estudios coinciden en que NGAL es un biomarcador sensible y específico para la detección temprana de daño renal en pacientes con DM2, superando en varios aspectos a los marcadores tradicionales como la creatinina sérica, la albuminuria, la cistatina C y microalbuminuria y KIM-1. La implementación de NGAL en la práctica clínica podría permitir una intervención oportuna para prevenir la progresión de la nefropatía diabética a insuficiencia renal terminal.

CONCLUSIONES

Los estudios revisados demuestran que niveles elevados de NGAL en orina y suero se correlacionan con un mayor riesgo de progresión de enfermedad renal crónica (ERC) y eventos adversos (mortalidad, diálisis). Sin embargo, inhibir NGAL como estrategia terapéutica requiere precaución, ya que NGAL también ejerce funciones protectoras (unión de hierro, reducción de estrés oxidativo) en fases tempranas del daño renal. Estudios experimentales sugieren que la modulación de NGAL, más que su inhibición directa, podría ser clave para retrasar la fibrosis tubular.

La evidencia actual respalda que NGAL en orina y suero es un biomarcador temprano de lesión renal aguda (LRA) en diabéticos, con sensibilidad del 82-96% y especificidad del 81-89% para predecir nefropatía diabética (ND). En LRA inducida por contraste, un NGAL sérico ≥179 ng/mL a las 6 horas post-exposición predice eventos adversos a un año. En diabéticos, el aumento de NGAL urinario precede a la microalbuminuria en 18 meses. La medición mediante inmunoensayos rápidos (15-20 minutos) facilita su uso en urgencias y seguimiento ambulatorio.

La combinación de NGAL con KIM-1, microalbuminuria y cistatina C mejora la detección de daño tubular en enfermedad glomerular. En pacientes con ERC, NGAL mostró una correlación moderada con la progresión, superando a KIM-1 y NAG. En nefropatía diabética, la adición de NGAL a la microalbuminuria aumenta el área bajo la curva (AUC) de 0.75 a 0.91, reduciendo falsos negativos. Sin embargo, en daño glomerular puro, la cistatina C sigue siendo superior para estimar la TFG, mientras NGAL aporta información sobre daño tubular concomitante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., et al. (2020). [citado 20 abril 2025]. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* [Internet] (Vol. 21, Issue 17, pp. 1–34). MDPI AG. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms21176275

(2) ElSayed, N. A., McCoy, R. G., Aleppo, G., Bajaj, M., Balapattabi, K., Beverly, E. A., et al. (2025). [citado 20 abril 2025]. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, *48* (Supplement_1), S1–S5. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.2337/dc25-SINT

(3) ElSayed, N. A., McCoy, R. G., Aleppo, G., Balapattabi, K., Beverly, E. A., Briggs Early, K., et al. (2025). [citado 20 abril 2025]. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, *48* (Supplement_1), S27–S49. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.2337/dc25-S002

(4) ElSayed, N. A., McCoy, R. G., Aleppo, G., Balapattabi, K., Beverly, E. A., Briggs Early, K., et al. (2025). [citado 20 abril 2025]. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, *48* (Supplement_1), S50–S58. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.2337/dc25-S003

(5) Federación Internacional de Diabetes (FID). (2021). [citado 20 abril 2025]. Atlas de la Diabetes de la FID. [Internet]. Disponible en: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/

(6) Młynarska, E., Buławska, D., Czarnik, W., Hajdys, J., Majchrowicz, G., Prusinowski, F., et al. (2024). [citado 20 abril 2025]. Novel Insights into Diabetic Kidney Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. (Vol. 25, Issue 18). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms251810222

(7) Rico Fontalvo, J., Vázquez Jiménez, L. C., Rodríguez Yánez, T., Daza Arnedo, R., Raad Sarabia, M., Montejo Hernández, J. D., et al. (2022). [citado 20 abril 2025]. Update on diabetic kidney disease. *Anales de La Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, *55*(3), 86–98. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.18004/anales/2022.055.03.86

(8) De'Marziani, G., Soler Pujol, G., Obregón, L. M., Morales, E. M., Gonzalez, C. D., Gonzalez Paganti, L., et al. (2016). [citado 20 abril 2025]. Glycaemic changes in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, *36*(2), 133–140. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.011

(9) Abarca Rozas, B., Mestas Rodríguez, M., Widerström Isea, J., Lobos Pareja, B., & Vargas Urra, J. (2020). [citado 20 abril 2025]. A current view on the early diagnosis and treatment of acute kidney failure. *Medwave*, *20*(5). [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.5867/medwave.2020.05.7928

(10) Abhishek Bansal, S. N. M. T. (2023). [citado 20 abril 2025]. Comparación de los biomarcadores BTP, NGAL, KIM-1 y ADMA en sujetos con ERC y sin ERC. In *International Journal Biochemistry Molecular Biology.* [Internet]. *Comparison of BTP, NGAL, KIM-1, ADMA biomarkers in CKD and non-CKD subjects*. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10349297/

(11) Basturk, T., Sari, O., Koc, Y., Eren, N., Isleem, M., Kara, E., et al. (2017). [citado 20 abril 2025]. Prognostic significance of NGAL in early stage chronic kidney disease. *Minerva Urologica e Nefrologica*, *69*(3), 307–312. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.23736/S0393-2249.16.02770-3

(12) Gupta, B., Tiwari, P., Subramanian, A., Mahajan, S., Kalaivani, M., Bindra, A., et al. (2023). [citado 20 abril 2025]. Evaluation of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early diagnostic marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill trauma patients. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, *39*(2), 292–301. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_284_21

(13) Romejko, K., Markowska, M., & Niemczyk, S. (2023). [citado 20 abril 2025]. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). In *International Journal of Molecular Sciences* [Internet] (Vol. 24, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms241310470

(14) Coppolino, G., Comi, N., Bolignano, D., Patella, G., Comi, A., Provenzano, M., et al. (2020). [citado 20 abril 2025]. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Predicts Renal Function Decline in Patients With Glomerular Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00336

(15) Lombi, F., Muryan, A., Canzonieri, R., & Trimarchi, H. (2016). [citado 20 abril 2025]. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología Biomarkers in acute kidney injury: Evidence or paradigm?* [Internet]. Disponible en: http://www.ADQI.org

(16) Chakraborty, S., Varghese, S. M., Gabhale, S., Shah, A., Shashank, C., & Thakkar, S. (2024). [citado 20 abril 2025]. Estimation of the Various Urinary Biomarkers among the Non-Hypertensive Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, *16*, S286–S289. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_494_23

(17) Lee, S. A., Noel, S., Kurzhagen, J. T., Sadasivam, M., Pierorazio, P. M., Arend, L. J., et al. (2020). [citado 20 abril 2025]. CD4+ T Cell–Derived NGAL Modifies the Outcome of Ischemic Acute Kidney Injury. *The Journal of Immunology*, *204*(3), 586–595. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900677

(18) Stoll, E., Monedero, P., Martín-Moreno, P. L., & García-Fernández, N. (2024). [citado 20 abril 2025]. Biomarkers of oxidative stress and inflammation in contrast-associated acute kidney injury. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, *47*(2). [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.23938/ASSN.1081

(19) Whitehead, S. J., Chadwick, K., Ford, C., Giri, R., Luckraz, H., & Gama, R. (2022). [citado 20 abril 2025]. Comparative Evaluation of Two NGAL Automated Immunoassays in Urine and Plasma. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, *7*(3), 747–761. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jalm/jfab167

(20) Tang, X. Y., Zhou, J. B., Luo, F. Q., Han, Y. P., Zhao, W., Diao, Z. L., et al. (2019). [citado 20 abril 2025]. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies. *Renal Failure*, *41*(1), 446–454. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1617736

(21) Törnblom, S., Nisula, S., Petäjä, L., Vaara, S. T., Haapio, M., Pesonen, E., et al. (2020). [citado 20 abril 2025]. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility—data from the observational FINNAKI study. *Annals of Intensive Care*, *10*(1). [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13613-020-00667-7

(22) Swolinsky, J. S., Hinz, R. M., Markus, C. E., Singer, E., Bachmann, F., Kron, S., et al. (2024). [citado 20 abril 2025]. Plasma NGAL levels in stable kidney transplant recipients and the risk of allograft loss. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *39*(3), 483–495. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ndt/gfad226

(23) Tuttle, K. R., Agarwal, R., Alpers, C. E., Bakris, G. L., Brosius, F. C., Kolkhof, P., et al. (2022). [citado 20 abril 2025]. Molecular mechanisms and therapeutic targets

for diabetic kidney disease. In *Kidney International* (Vol. 102, Issue 2, pp. 248–260). Elsevier B.V. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012