



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Argentina

Facio, Maria Laura; Garcia, Marcelo Daniel; Yasuda, Ezequiel; De  
Rosa, Marcelo; Bresciani, Pablo Diego; Pizzolato, Marco Antonio  
El rol de la proteína beta trace en distintas áreas de la Medicina  
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 52, núm. 4, 2018, pp. 397-409  
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53568431002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

# El rol de la proteína *beta trace* en distintas áreas de la Medicina

*The role of beta trace protein in different areas of Medicine*

*O papel da proteína beta trace em diferentes áreas da Medicina*

► Maria Laura Facio<sup>1a</sup>, Marcelo Daniel Garcia<sup>2a</sup>, Ezequiel Yasuda<sup>3b</sup>,  
Marcelo De Rosa<sup>1c</sup>, Pablo Diego Bresciani<sup>2a</sup>, Marco Antonio Pizzolato<sup>4a</sup>

<sup>1</sup> Dra. de la Universidad de Buenos Aires.

<sup>2</sup> Bioquímico.

<sup>3</sup> Médico.

<sup>4</sup> Dr. en Bioquímica.

<sup>a</sup> Departamento de Bioquímica Clínica. Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFI-BIOC). Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Argentina.

<sup>b</sup> División de Neurocirugía.

<sup>c</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Argentina.

## Resumen

La proteína *beta trace* (PBT), también llamada Prostaglandina D2 Sintasa de tipo lipocalina, es una glicoproteína de peso molecular entre 23 y 29 kDa que convierte la prostaglandina H2 en prostaglandina D2. La misma está asociada a diferentes entidades clínicas. Por sus características moleculares puede ser un indicador útil de la alteración precoz en la filtración glomerular; por el aumento de su síntesis y su concomitante elevación en suero, un predictor de riesgo cardiovascular; y por su alta concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR), un biomarcador de fístula de LCR. Puede medirse en distintos líquidos biológicos, como suero, orina y LCR. El objetivo de esta revisión fue actualizar los conocimientos de esta proteína para evaluar su utilidad en distintas áreas de la Medicina. La trascendencia de PBT en el campo de la bioquímica como posible biomarcador dependerá de la patología de base del paciente.

**Palabras clave:** prostaglandina D2 sintasa \* filtración glomerular \* riesgo cardiovascular \* fístula de LCR

## Abstract

The beta trace protein (BTP), also called Prostaglandin D2 Synthase lipocalin type PGDS, is a glycoprotein between 23 and 29 kDa of low molecular weight that converts prostaglandin H2 in prostaglandin D2. BTP is a protein that has multiple clinical associations. Due to the characteristics of the molecule, it may indicate an early alteration in glomerular filtration; by the serum increase of its synthesis, it is a predictor of cardiovascular risk, and for its high concentration in cerebrospinal fluid (CSF), it is a marker of leakage. This protein can be measured in different biological fluids such as serum, urine, and CSF. The objective of this review is to update the knowledge about this protein as a biomarker. The significance of BTP in the field of biochemistry as a possible biomarker will depend on the patient's underlying pathology.

**Keywords:** prostaglandin D2 synthase \* glomerular filtration \* cardiovascular risk \* cerebrospinal fluid leakage

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

## Resumo

A proteína beta trace (PBT), também chamada de Prostaglandina D2, sintase de lipocalina é uma glicoproteína de peso molecular entre 23 e 29 kDa, que converte prostaglandina H2 em prostaglandina D2. PBT é uma proteína que está associada a várias entidades clínicas. Devido às características moleculares, pode ser uma indicação útil da alteração precoce na filtração glomerular, devido ao aumento de sua síntese e sua concomitante elevação em soro, um preditor de risco cardiovascular e, devido à sua alta concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR), é um biomarcador da fístula LCR. É uma proteína que pode ser medida em diferentes fluidos biológicos, como soro, urina e LCR, e o objetivo desta revisão foi atualizar os conhecimentos desta proteína para avaliar sua utilidade em diversas áreas da medicina. A importância de PBT no campo da bioquímica como possível biomarcador dependerá da patologia subjacente do paciente.

**Palavras-chave:** prostaglandina D2 sintase \* filtração glomerular \* cardiovascular \* fístula de líquido cefalorraquidiano

## Introducción

La Proteína Beta Trace (PBT) fue purificada inicialmente del líquido cefalorraquídeo (LCR) (1). Es una isomerasa que convierte la prostaglandina H2 (PGH2) en D2 (PGD2) dentro de la cascada del ácido araquidónico (Figura 1) y, además, transporta moléculas lipofílicas de bajo peso molecular (PM) (2). Más recientemente, se ha descubierto que la PBT se expresa en el cerebro, retina, órganos genitales masculinos, corazón y riñón, y se secreta en varios fluidos corporales, como el LCR, plasma seminal, plasma y orina (3-5).

El objetivo de esta revisión fue actualizar los conocimientos acerca de este posible marcador y su aplicación en distintas áreas de la medicina clínica, como nefrología, neurología y cardiología.

La búsqueda se realizó en el sitio de la US National Library of Medicine National Institutes of Health (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Se asociaron las siguientes palabras clave “Beta-Trace” o “lipocalin-type prostaglandin D synthase” y “cerebrospinal fluid” y “leak” o “leakage” o “fístula” o “effusion”. Y “cardiovascular” o “diabetes” o “hipertensión”. Y “renal”, sin restricción de especie ni fecha.

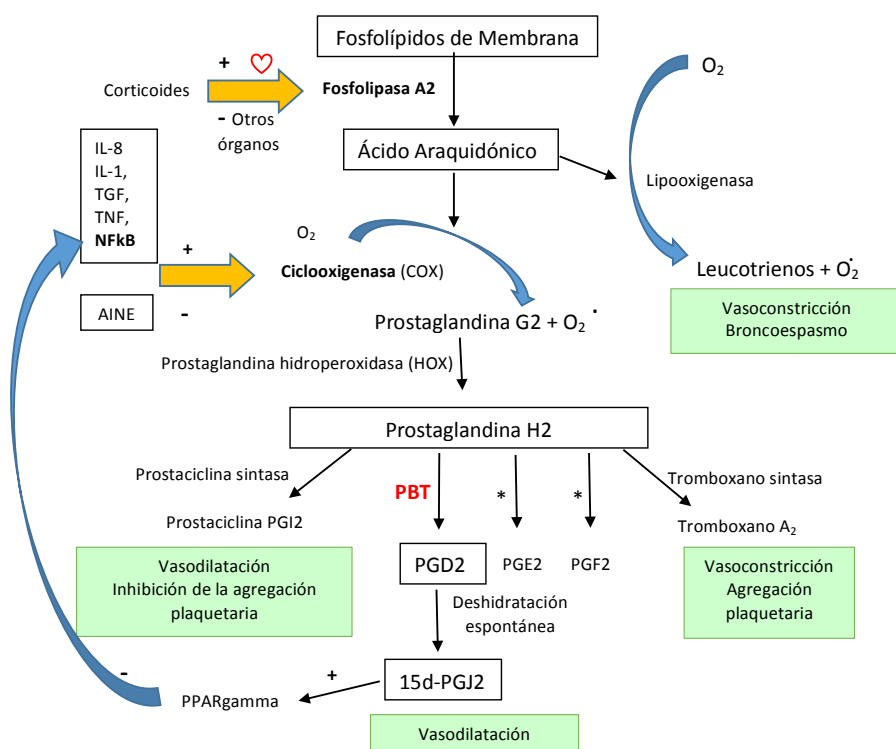


Figura 1. Cascada del Ácido Araquidónico.

Abreviaturas: PBT: Proteína BetaTrace. \*: Otras isomerasas, PGE isomerasa, PGF isomerasa.

## PBT como marcador sérico de filtración glomerular

La creatinina sérica proporciona estimaciones útiles de la tasa de filtración glomerular (TFG), sin embargo se incrementa notablemente sólo después de una moderada o severa reducción de la TFG. Por esta razón, la creatinina sérica es un marcador pobre de la función renal en el rango de TFG cercano al normal. La producción de creatinina varía, entre otros factores, con la masa muscular y la medición por el método de Jaffé puede estar influenciada por otros analitos de la muestra. Estas limitaciones dan como resultado, una estimación útil pero imprecisa de la TFG. Además, posee un PM sustancialmente inferior (113 Da) a las proteínas de bajo PM, como PBT de aproximadamente 29.000 Da,

Cistatina C (Cys-C) de 13.000 Da y Beta 2 microglobulina (B2m) de 12.000 Da, las cuales filtran libremente por el glomérulo, se reabsorben en el túbulo proximal, pero no son eliminadas en la orina. Estas características de tamaño son apropiadas para su uso como indicadores más sensibles de la caída del filtrado glomerular (Figura 2 C y D). Es por esto que se las propone como marcadores alternativos de la TFG en lugar de la creatinina en la enfermedad renal temprana, particularmente en el rango “ciego de creatinina” (cercano al valor normal) (6-8). Sin embargo, presentan limitaciones en algunas poblaciones; B2m tiene la desventaja de aumentar en pacientes con enfermedades infecciosas y malignas, particularmente en trastornos linfoproliferativos (9). El inconveniente que presenta Cys-C es que el tratamiento sostenido con corticoides eleva su concentración en

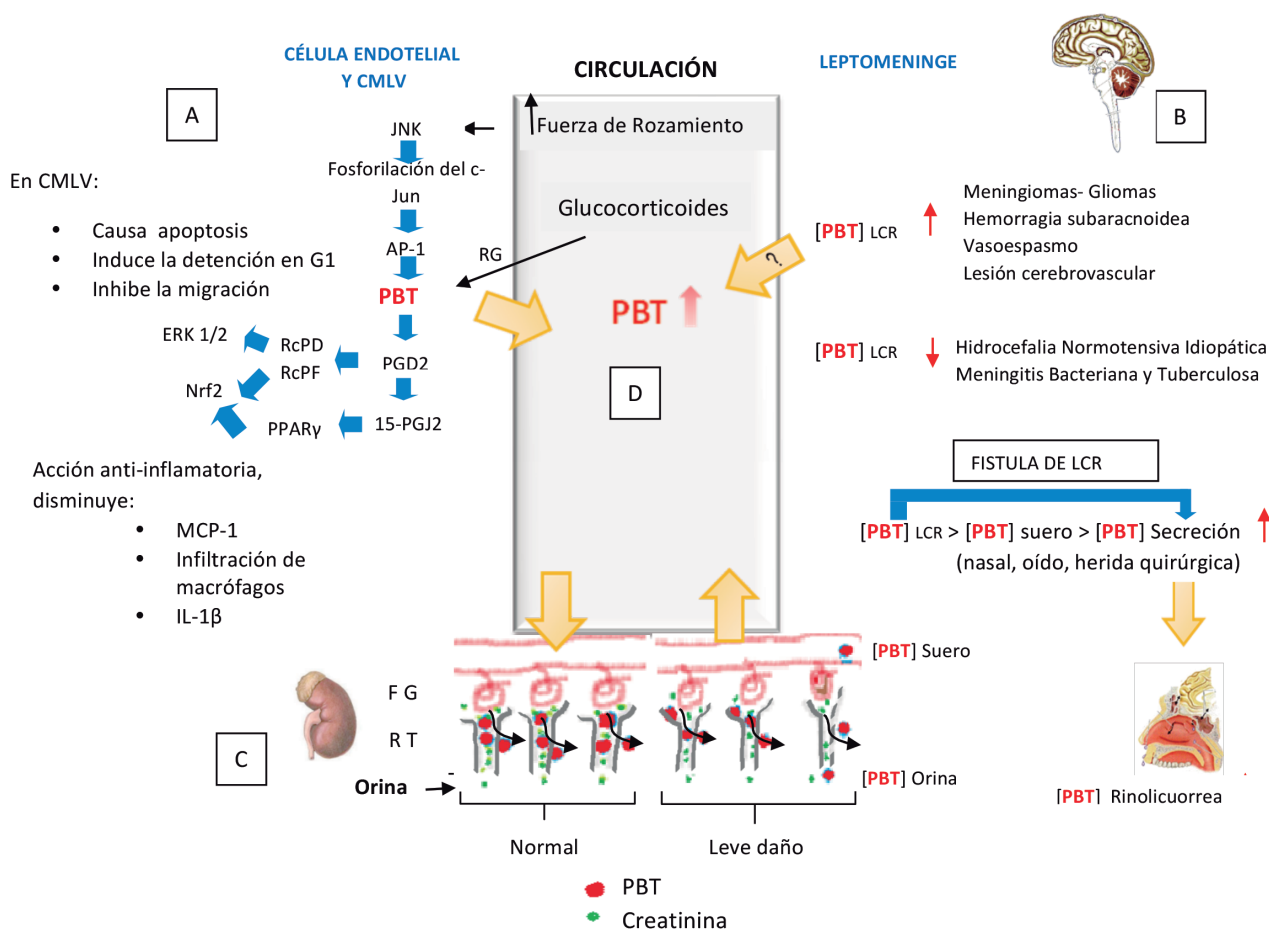


Figura 2. Esquema de la influencia de los distintos compartimentos en el aumento sérico de PBT.

A. Compartimento: Corazón y vasos sanguíneos. Efecto cardioprotector y estabilización de la placa aterosclerótica por aumento de PBT en hipertensión, estenosis e Isquemia/Reperusión. B. Compartimento: LCR. Concentración de PBT aumentada o disminuida por distintas causas, y fuga nasal del LCR por formación de fístula. C. Compartimento renal: Filtración glomerular normal y leve daño renal con mayor aporte de PBT al compartimento vascular y espacio urinario. D. Compartimento vascular: Balance del aporte y la pérdida entre los distintos compartimentos. Abreviaturas: [PBT]: concentración de proteína beta trace, FG: Filtración glomerular, RT: Reabsorción tubular. CMLV: células del musculo liso vascular. RcGc: Receptor de glucocorticoides. RcPF: Receptor de Prostaglandina F. RcPD: Receptor de Prostaglandina D. MCP-1: Proteína 1 quimioattractante de monocitos.

pacientes con trasplante renal. Estas limitaciones indican que la PBT puede estimar mejor la TFG en dichos pacientes (10). A diferencia de la Cys-C, no se ha reportado que la función tiroidea afecte la concentración de PBT (11). Sin embargo, Abbink *et al* observaron que la terapia con glucocorticoides produjo una subestimación dosis-dependiente de TFG estimada por Cys-C, y una sobreestimación por la PBT (12). Ambas proteínas son una alternativa para detectar reducciones leves en la TFG en niños, recién nacidos (13) y en embarazadas; si bien durante el tercer trimestre del embarazo PBT fue más fiel que Cys-C, y Cys-C fue mejor indicador en la población general (14) (15).

White CA *et al* desarrollaron una ecuación para estimar la TFG basada en la PBT sérica y demostraron una mayor precisión en 146 pacientes con trasplante renal (niños y adultos) comparados con el estimado de la TFG (eTFG) por creatinina por la ecuación MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (16) (17).

La PBT es un marcador de filtración endógena. A diferencia de la urea, creatinina y Cys-C, no se elimina por hemodiálisis debido a su mayor PM y puede ser útil como marcador de función renal residual en dichos pacientes (18), aunque deben tenerse en cuenta las diferentes características de flujo de la hemodiálisis (19) (20).

En conjunto, estos resultados sugieren que la PBT es un potencial marcador sérico alternativo a la creatinina para la disfunción renal, especialmente en las primeras etapas de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC).

## PBT como marcador urinario de daño renal

Los marcadores de daño renal son fundamentalmente proteinuria o albuminuria persistentes, alteraciones en el sedimento urinario, o alteraciones morfológicas en la prueba de imagen con eTFG por creatinina mayor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se comparó el compromiso de las proteínas de bajo PM en distintos estadios de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), y se describió un incremento significativo de la excreción urinaria de Cys-C y de B2m en pacientes con una TFG de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras que la PBT urinaria aumentó en alrededor de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El valor predictivo positivo de la PBT urinaria en estas condiciones de filtrado fue 85%, indicando que una prueba en orina puede predecir una ligera alteración en la TFG en pacientes con ERC (21). Otro estudio concluyó que la PBT urinaria puede ser un marcador no invasivo adecuado en la población general para la detección de TFG menor de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (22).

Tsuchida *et al* en 2004 demostraron que la excreción de PBT en ratón refleja daño renal en glomerulopatías primarias inducidas por adriamicina, debido a que precedió a la albuminuria (23). La PBT urinaria pudo detectar una lesión renal más tempranamente que la albuminuria debido a su masa molecular inferior, su

propiedad aniónica, así como por su tasa de producción y estabilidad constantes (24). La excreción urinaria de PBT está elevada en diabéticos (DBT) de tipo 2 con injuria renal temprana y creatinina sérica normal, independientemente de la proteinuria, e incluso con proteinuria y albuminuria normales, demostrando ser un marcador más sensible de injuria renal en dicha población (25) (26) (Figura 2 C). Uehara Y *et al*, en 2009, establecieron un valor de corte en 4,2 mg PBT/gCrU para injuria renal temprana en pacientes DBT con albuminuria en rango "ciego" (normoalbuminuria: albuminuria menor a 30 mg/gCrU). Solo el 25% de los normoalbuminúricos con PBT mayor de 4,2 mg/gCrU, y el 5% de los normoalbuminúricos con PBT menor al valor de corte evolucionaron a microalbuminuria (24). Facio *et al* estudiaron orinas de 71 pacientes con DBT tipo 2 normoalbuminúricos y el 66% presentaron microproteínas urinarias, como cadenas livianas libres policlonales de las inmunoglobulinas (CL) y PBT (26). Está descrito que el aumento sérico de ambas, indica riesgo cardiovascular (27) (28). Teniendo en cuenta que la incidencia de nefropatía diabética (ND) en DBT tipo 2 es de aproximadamente el 25%, resulta evidente pensar que la PBT urinaria es un predictor de riesgo cardiovascular más que de evolución hacia la albuminuria o ND (26). El hallazgo de este mismo perfil urinario en pacientes con otras glomerulopatías sometidos a biopsia renal, con eTFG mayor a 80 y proteinuria normal, permitió su comparación con el daño histológico y también demostrar un leve compromiso de los tres compartimentos, vascular, glomerular y tubular (29). Extrapolando este resultado a las orinas de los pacientes con DBT tipo 2 normoalbuminúricos es probable que PBT y CL urinarias provengan de su aumento en suero por el daño en el endotelio en general, además del leve compromiso de los tres compartimentos renales de manera simultánea (Figura 2 C y D). Por lo tanto, la PBT urinaria podría ser un marcador de daño renal no invasivo adecuado con TFG entre 90 y 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## PBT en enfermedad cardiovascular

### PBT Y PLACA ATEROESCLERÓTICA

La PBT cataliza la isomerización de PGH<sub>2</sub> a PGD<sub>2</sub>, de acción vasodilatadora, y por deshidratación espontánea, a Prostaglandina J<sub>2</sub> (15-PGJ<sub>2</sub>) dentro de la cascada del ácido Araquidónico (Figura 1).

Se detectó una máxima expresión de ARNm en el corazón respecto a otros órganos, fundamentalmente en miocardiocitos, endocardio auricular y levemente en la pared de la arteria coronaria de individuos sanos. También en el endocardio ventricular, en la íntima y en el endotelio de la placa de ateroma en las arterias coronarias con severa estenosis. Las células positivas fueron las células del músculo liso (CMLV) (de fenotipo sintético),



en la placa aterosclerótica avanzada (más del 75% de estenosis) de la arteria coronaria. La PBT es secretada en la circulación coronaria en los sitios de estenosis. En un estudio multicéntrico, se midió la concentración sérica arterial de PBT, extraída justo antes de la angiografía coronaria, la cual se encontró elevada en relación con la severidad de la coronariopatía. Su medición puede ser una estrategia para predecir el grado de estenosis (30). Se observó una mayor concentración de PBT en la vena cardíaca de pacientes con estenosis respecto a la arteria coronaria. Esta diferencia desaparece luego de la angioplastia por efecto dilutorio una vez regenerada la circulación. La oclusión aguda por trombosis puede ocurrir horas después de la angioplastia. En estos casos se ha detectado una concentración disminuida de PBT, de PGD2 y consecuentemente de su metabolito, 15-PGJ2, en la vena cardíaca, lo cual favorecería a la agregación plaquetaria (31). Se ha demostrado que la PBT disminuye la expresión del ARNm del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) en células del endotelio bovino después de la incubación con IL-1b, por lo cual el equilibrio se inclinaría hacia la fibrinólisis (32).

Varios estudios muestran el papel estabilizador de la PBT en la placa aterosclerótica en modelos de ratón y humanos (33)(34) y en las células endoteliales vasculares (35)(36). Es ampliamente conocido que la modulación del remodelamiento vascular mediada por la inflamación es un evento clave en la progresión de la aterosclerosis y que la PBT y 15-PGJ2 pueden tener un importante rol antiinflamatorio en este medio.

## PBT y Mecanismos celulares cardioprotectivos

La 15-PGJ2 a través de su unión con el receptor activador proliferador de peroxisomas gamma (PPARGgamma) contribuye a la resolución de la inflamación (37), junto con la PGD2 y actúan contra la lesión Isquemia / Reperfusión (I/R) activando los genes diana del factor de transcripción Nrf 2 en corazón por distintas vías, pero ambas dependientes de corticoides. La expresión del ARNm de la PBT tiende a incrementar en condiciones de hipoxia y puede reflejar un mecanismo adaptativo por la sobrecarga de presión en corazón de ratón (38).

Dentro del núcleo, el receptor de glucocorticoides (GR) unido al ligando, se une a promotores específicos activando de ese modo la transcripción de los genes diana, incluido la PBT (39). La PGD2 a través del receptor de la prostaglandina F (RcPF) y la 15-PGJ2 a través del receptor nuclear PPARGgamma participan de la acción cardioprotectora de los glucocorticoides (40) (Figura 2 A). Los mismos inducen la expresión de genes que actúan sobre el estrés oxidativo en el corazón, como el factor de transcripción Nrf2, de una manera dependiente de PBT. Los glucocorticoides actúan como represores de la biosíntesis de prostaglandinas en la mayoría de tipos

celulares, sin embargo en el miocardiocito de rata aumentan la expresión de PBT junto con la fosfolipasa A2 citosólica dependiente de calcio y la ciclooxigenasa 2 (inducible) a través del receptor de glucocorticoides (RG). El cortivazol, agonista selectivo del RG, aumentó la expresión de PBT en el cardiomiocito, tanto en condiciones basales como en presencia de citoquinas proinflamatorias (IL-1beta). En cultivo, la PGD2 protege al miocardiocito contra la muerte celular inducida por I/R a través del receptor de prostanoïdes de tipo D y del camino mediado por kinasas ERK1/2 (Figura 2 A) (39). Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que es una interacción entre la señalización del RG y la vía de supervivencia de los cardiomiocitos mediada por la cascada del ácido araquidónico. La reducción del área del infarto que provoca la dexametasona es dependiente de PBT en la I/R. El efecto cardioprotectivo fue marcadamente reducido en ratones deficientes de PBT (38). También, en dichos ratones se observó una elevación significativa del peso corporal, acompañada por un aumento de la grasa subcutánea y visceral. La deposición de grasa en la pared aórtica inducida por la dieta alta en lípidos fue significativamente mayor en los ratones *knockout* de PBT en comparación con los de tipo salvaje. En los primeros se incrementaron la placa aterosclerótica de la raíz aórtica, la celularidad de los macrófagos y la expresión de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 beta y la proteína 1 quimioatrayente de macrófagos (MCP-1) (41). En conclusión, la deficiencia de PBT induce obesidad y facilita la aterosclerosis, probablemente a través de la regulación de la respuesta inflamatoria.

## PBT E HIPERTENSIÓN

Los pacientes hipertensos normoalbuminúricos con disfunción renal o sin ella, presentan concentraciones de PBT más elevadas en suero y orina respecto de los normotensos (42). Taba *et al* demostraron *in vitro* que la estimulación de la síntesis de PBT y en consecuencia de PGD2 y de PGJ2 en la pared de los vasos, se produce por el aumento de fuerza de rozamiento (*Fluid shear stress*) que ejerce la circulación sanguínea sobre ellos (43). El mecanismo del *fluid shear stress* activa la proteína quinasas JNK, la cual fosforila al c-Jun, que induce la expresión de la PBT en las células endoteliales a través del factor transcripcional AP-1 (44) (Figura 2 A y D).

Ragolia *et al* en 2003 observaron el aumento de la expresión de la PBT en células del músculo liso vascular (CMLV) aisladas de ratas espontáneamente hipertensas, respecto a las normotensas. La hipertensión está acompañada por un aumento del crecimiento de las CMLV, donde la PBT está involucrada en el balance entre proliferación y apoptosis de estas células; de esta manera, el incremento de su concentración en hipertensos sería un intento de mantener un equilibrio ade-

cuado entre ambos procesos (45). La PBT es responsable de la síntesis de PGD2, cuyo producto, 15d-PGJ2, un ligando natural para el PPARgamma que modula múltiples procesos en la aterogénesis en las CMLV, induce la apoptosis, la detención en G1, e inhibe la migración celular (44-49) (Figura 2 A). Esta evidencia sugiere que las prostaglandinas (PGs) están implicadas en la regulación de la proliferación celular. La inhibición de la fosfolipasa A2, que hidroliza los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico, inhibió la proliferación de CMLV (50). La 15d-PGJ2, que se forma rápidamente a partir de la PGD2, inhibe la síntesis del factor básico de crecimiento de fibroblastos en células del músculo liso de rata, y también el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, induciendo la detención de G1 y la diferenciación en las CMLV (50) (51). Un efecto similar se observó con el activador sintético PPARgamma, Troglitazona, que inhibe el desarrollo de aterosclerosis (52). Es decir, la PBT que estimula la producción de estas PGs, inhibe la proliferación celular y favorece la apoptosis de las CMLV en la hipertensión (45).

Existe una asociación significativa entre el aumento sérico de PBT y la hipertensión esencial en ambos sexos, y con la acumulación de otros factores de riesgo convencionales como DBT, dislipemia y obesidad (27); por esta razón, se propuso recientemente que el nivel circulante de PBT podría ser un nuevo biomarcador para el diagnóstico de la hipertensión inducida por el embarazo (53). Si bien la detección de PBT en hipertensión indica alteración en la célula endotelial, ejerce un efecto favorable y regulador.

#### PBT Y DIABETES TIPO 2

Las CMLV en diabetes son resistentes a los efectos inhibitorios de la PBT. En ratas Goto-Kakizaki, un modelo no obeso con DBT tipo 2, las CMLV de la media de la aorta fueron resistentes al agregado de PBT comparadas con las de tipo salvaje Wistar Kyoto, lo cual podría ayudar a explicar el aumento de la aterosclerosis que se observa en la DBT (54). La elevación de la PBT urinaria está estrechamente asociada con eventos cardiovasculares, y puede ser un marcador complementario o adicional a los criterios del síndrome metabólico (55) (Figura 2 C). El aumento de PBT en DBT tipo 2 indica una alteración en la célula endotelial, pero no ejerce un efecto favorable ni regulador, por lo que se lo correlaciona con eventos cardiovasculares.

#### PBT como predictor de mortalidad en distintas poblaciones con riesgo cardiovascular

El nivel de la tasa de filtración glomerular (TFG) proporciona información pronóstica importante sobre la progresión hacia la insuficiencia renal, enfer-

medad cardiovascular y mortalidad. En un estudio realizado sobre 9.988 pacientes con factores de riesgo cardiovascular, las concentraciones séricas de B2m, PBT y Cyst-C fueron mejores predictores de mortalidad que el eTFG calculado con la ecuación propuesta por "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI), en pacientes con insuficiencia renal terminal (56). Los mayores niveles de creatinina sérica, PBT y Cyst-C están asociados con insuficiencia renal, mientras que, los valores más altos de creatinina respecto a los de PBT y Cyst-C se asocian con menor mortalidad. Estos resultados pueden implicar fenómenos no relacionados con la TFG de cada uno de estos marcadores de filtración (57).

En la enfermedad cardiovascular y falla cardíaca, la Cyst C, PBT y B2m se asocian más fuertemente con mortalidad que con el estimado de la creatinina sérica. Esta evidencia apoya la utilidad de los marcadores múltiples para una mejor predicción del riesgo relacionado con la disminución moderada del eTFG >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en adultos (58-60).

En enfermos renales crónicos los marcadores cardíacos fueron mejores predictores de riesgo cardiovascular que los renales. Estos resultados sugieren que el péptido natriurético de tipo B y la Pro troponina cardíaca T y N-terminales son útiles para una mejor clasificación de riesgo de enfermedad cardiovascular en esta población (61).

En hemodiálisis, PBT es un predictor independiente de mortalidad general y por enfermedad cardiovascular (18).

Se está estudiando el uso de PBT como predictor de riesgo cardiovascular y marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada y los síndromes coronarios agudos, así como el valor pronóstico de su cuantificación seriada en otras enfermedades cardiovasculares tales como enfermedades de las arterias coronarias, hipertensión y diabetes (62).

#### PBT como marcador de neuropatías

Clausen J en 1961 describió la presencia de PBT en LCR humano normal, y en la década del 70 Hayaishi *et al* encontraron gran cantidad de PGD2 en el cerebro de ratas y otros mamíferos, incluyendo al humano (63-65). La PGD2 puede ser un factor inductor del sueño, circula en el sistema ventricular, el espacio extracelular del cerebro e interactúa con los receptores en la superficie ventromedial del cerebro anterior para cumplir con esta función (66). La PBT, enzima que convierte la PGH2 en la PGD2, es una de las proteínas principales del LCR, y cumple además con funciones de lipocalina (67).

Urade *et al*, en 1993 y Beuckmann *et al*, en 1996 han demostrado tanto la enzima PBT como la de su ARNm en las leptomeninges, el plexo coroideo y la retina de

ratas. Su síntesis se produce principalmente en las células de la aracnoides, en el plexo coroideo y en los oligodendrocitos del sistema nervioso central (68)(69).

Se establecieron valores de PBT en LCR para situaciones normales y diferentes neuropatías mediante una gran variedad de métodos. Se definió que el rango normal permanecía casi invariable hasta los 50 años de edad, y luego se incrementaba paralelamente a la proteinorraquia. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las distintas patologías estudiadas (esclerosis múltiple, epilepsia, polineuropatía, mielopatía crónica, tumor intracraneal, demencia, esclerosis lateral amiotrófica y parálisis *agittans*) (70).

La concentración de PBT en LCR y el cociente Albúmina en LCR/suero (Qalb), indicador de permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) aumentaron con la edad. En la estenosis del canal espinal se observó un incremento de ambos marcadores. Este fenómeno podría explicarse por la síntesis de PBT en las meninges y el recambio disminuido del LCR por defecto de su circulación. En cambio, en la meningitis bacteriana los valores de PBT descendieron significativamente con aumento de la permeabilidad de la BHE (69). El descenso de PBT en el LCR de pacientes con meningitis bacteriana fue documentado por varios autores, justificado por el consumo de PBT debido a la fagocitosis del complejo formado entre esta proteína, las membranas celulares alteradas y el peptidoglicano bacteriano (71)(72). Particularmente, en la meningitis tuberculosa, los valores de PBT fueron independientes de Qalb. El descenso de PBT en este caso podría explicarse por un defecto de su síntesis, de mediadores pro y anti inflamatorios como las PGs E y F sobre las meninges, así como también por un aumento del catabolismo mediado por toxinas bacterianas. Otro mecanismo involucrado puede ser el incremento de la permeabilidad de los microvasos, que favorecen la migración de PBT desde el LCR a la circulación sanguínea.

Se describió una excreción urinaria elevada de PBT cuatro semanas posteriores al inicio de la enfermedad cerebrovascular (73). Este ligero incremento fue más marcado en pacientes con lesiones más graves y/o extensas (70)(73). En la lesión cerebrovascular ocurre una desmielinización durante la primera semana de su inicio, asociada con incremento de PBT y presencia de macrófagos cargados de lípidos en su interior. Estas células aumentan durante el primer mes y permanecen durante un año, aproximadamente (70). Este hallazgo explica también el ligero incremento de esta proteína durante el mes posterior a la exacerbación del cuadro clínico de pacientes con esclerosis múltiple (EM) (70)(74). El proceso de desmielinización en la EM incluye ciertos eventos, como la infiltración de macrófagos, la producción de citoquinas, la destrucción o apoptosis de oligodendrocitos, y la axonopatía secundaria (75).

La PBT, junto con una proteína de estrés neuronal, la  $\alpha\beta$ -cristalina, está fuertemente inducida en los focos de desmielinización del cerebro (76)(77). Se observó una mayor expresión de ambos genes en los oligodendrocitos y astrocitos dañados ubicados en las placas y focos desmielinizados de la sustancia blanca. Este aumento de síntesis en las células gliales puede deberse a una respuesta a la injuria cerebral con el objetivo de proteger el tejido. Sin embargo, no se observó una concentración significativamente diferente en el LCR respecto a individuos control. Este fenómeno puede ser explicado porque la mayor fuente productora de PBT son las leptomeninges (Figura 2 B), que no incrementan su síntesis durante la desmielinización, ya que el aporte de las células de la glía es mínimo como para alterar la concentración final del LCR (78). Otros autores también descartaron el uso de PBT como marcador diagnóstico o pronóstico en la EM (70)(78)(79).

Los valores elevados de PBT en el LCR de pacientes con glioma y otros tumores cerebrales y de espina dorsal, confirman el origen glial de esta proteína. Esta elevación no fue estadísticamente significativa, a diferencia de los valores de proteinorraquia (80). Se describió un descenso significativo de PBT en pacientes con tumor cerebral respecto a individuos control y con otras enfermedades neurológicas (79). Este hallazgo se correlaciona con el control que ejerce la PGD2 sobre la proliferación y diferenciación celular (81). Si bien varios estudios demostraron una mayor expresión de PBT en células de tumor cerebral como astrocitomas y meningiomas (82)(83), los niveles en LCR o bien no fueron realizados o no arrojaron datos relevantes.

Se describió una disminución significativa de PBT en LCR en 7 pacientes con enfermedad de Alzheimer utilizando electroforesis bidimensional (84). Este descenso está relacionado con el depósito de placas seniles  $\beta$ -amiloide en las leptomeninges, una de las principales fuentes de síntesis de este marcador (85).

En 7 pacientes con hemorragia subaracnoidea producida por rotura de aneurisma (86), PBT duplicó su valor basal en LCR a partir del tercer día de iniciada la hemorragia, llegando a un pico de 22,5 veces en el día 5 y volviendo a sus valores basales en el día 17. Esta cinética fue más lenta que la observada para la enolasa neuronal específica, marcador de daño cerebral, que incrementó al primer día y descendió 3 a 5 días después. Estos resultados sugieren que la elevación de PBT en el LCR no es atribuible al tejido cerebral dañado, sino a una inducción de su síntesis después de iniciado el hematoma, probablemente en la membrana aracnoides. Observaciones en el mismo sentido fueron realizadas por Baena *et al* (87) quienes reportaron un incremento similar de la PGD2 en LCR de pacientes con hemorragia subaracnoidea y vasoespasmo. Una de las funciones de PBT es la de lipocalina, atrapando aquellos compuestos nocivos derivados de la formación de



coágulos subaracnoideos. La incidencia de vasoespasmos se correlaciona con la gravedad de la hemorragia, y se cree que los coágulos subaracnoideos desencadenan este fenómeno. Por lo tanto, si PBT clarifica sustancias provenientes del coágulo, podría considerársele como un factor reductor del vasoespasmos en estos pacientes.

Se describió una concentración significativamente disminuida de PBT en hidrocefalia normotensiva idiopática respecto a otras demencias, como la enfermedad de Alzheimer, la depresión, y en individuos control. No se observó cambio significativo respecto a la demencia vascular, ni frontotemporal. Este fenómeno no fue observado para B2m ni Cys-C (88). Si bien no se encontraron hallazgos histopatológicos que expliquen este fenómeno, se postula que PBT es sensible a pequeños cambios producidos en las leptomeninges, como su fuente principal de síntesis, a diferencia de los otros dos marcadores, que pueden tener otras fuentes de producción. Esta observación también fue descrita por otros autores (89) (90).

Nakajima *et al* (91), buscando marcadores pronósticos en LCR después de aplicar un *shunt* en pacientes con hidrocefalia normotensiva idiopática, observaron valores preoperatorios elevados de la proteína tau, del precursor amiloide y de las proteínas amiloides, al mismo tiempo que una disminución de PBT y Cys-C. Las proteínas amiloides disminuyeron luego de aplicar el *shunt* en pacientes que mejoraban su capacidad cognitiva, mientras que los valores de PBT y Cys-C se incrementaron gradualmente. La PBT intervendría uniendo fragmentos amiloides con el objeto de evitar su depósito en los tejidos debido a su propiedad de lipocalina (71) (92), mientras que la Cys-C actuaría en el metabolismo de las proteínas amiloides. Ambos marcadores son producidos deficientemente en esta patología por el escaso recambio de LCR, justificando la disminución cognitiva en estos pacientes por acumulación de fibrillas amiloides. Después de la aplicación del *shunt*, el flujo de LCR se restablece, normalizando la producción de Cys-C en el plexo coroideo, y de la PBT en las membranas aracnoideas y los oligodendrocitos, promoviendo el metabolismo de las proteínas neurotóxicas.

Se observó con electroforesis bidimensional un incremento de 12 veces de la PBT, y de 7 veces de la Cys-C en el LCR de niños con injuria cerebral traumática respecto a la no traumática (93).

Conociendo el rol de la PGD2 en la inducción del sueño y las variaciones circadianas de su enzima productora, la PBT, pudo establecerse en pacientes con apnea obstructiva del sueño (94-96) que quienes padecían somnolencia diurna tenían valores matutinos de PBT sérica significativamente superiores que aquellos que no la padecían y que los individuos control. Hallazgos similares se describieron en narcolepsia (97).

La PBT puede ser un marcador útil en aterosclerosis

subclínica (27) y estados de impulsividad y evitación de la monotonía (98).

Si bien la PBT es una de las proteínas mayoritarias en LCR, no muestra aún ser marcador de alguna patología neurológica en particular. Se ponen en juego varios factores como el sitio de síntesis, el consumo por su actividad de lipocalina y el grado de recambio del LCR, entre otros.

## PBT como marcador de fístulas de LCR

La fístula de LCR es una comunicación anómala entre el espacio subaracnoideo y otra área de menor presión, generalmente el tracto respiratorio superior o la piel (99). Se produce cuando existe una solución de continuidad en la aracnoides, la duramadre y el hueso del cráneo (100). Las fístulas de LCR permiten el libre pasaje de la flora nasal bacteriana y causa una contaminación ascendente que puede terminar generando una meningitis bacteriana, siendo ésta la principal causa de morbimortalidad (101).

Para su diagnóstico es primordial precisar la localización y la presencia de LCR en las secreciones (102). Entre los métodos más utilizados para la localización de la fístula se encuentran la tomografía computada y la resonancia magnética nuclear (103). Para la detección de LCR se han postulado diferentes biomarcadores, entre ellos la glucosa oxidasa, beta2 transferrina y la PBT (104). Un marcador ideal es aquel que se encuentre en altas concentraciones en el LCR y bajas en otros fluidos (105) (106). La concentración de la PBT en LCR es superior que en otros líquidos biológicos, como secreción nasal, oído o de heridas quirúrgicas. Es por esto que en la actualidad se utiliza su medición para diagnóstico de fístula de LCR (107) (108).

## Conclusiones

El objetivo de esta revisión fue abordar el estudio de la PBT por su trascendencia en distintas áreas de la medicina. Una de las características de la molécula es su bajo peso molecular, por lo cual su concentración sérica es sensible para detectar la caída del filtrado glomerular, y su detección en orina podría ser un marcador de daño renal en estadios tempranos. Por su actividad de lipocalina, puede disminuir su concentración en LCR al unirse a receptores o a ligandos lipofílicos. Además, por su alta concentración en el LCR, superior a la de otros fluidos biológicos, es una proteína marcadora de fístula de LCR. Debido a su participación en la síntesis de PGD2 y su derivado 15d-PGJ2, su acción beneficiosa dependerá de la patología y del órgano afectado.

La detección de la PBT debe interpretarse dentro de una visión integradora tomando al riñón como órgano

diana y génesis de la patología vascular. En el inicio, la PBT puede aumentar en suero debido a un proceso inflamatorio sistémico, y en orina anunciar precozmente el daño renal. La PBT podría ser un ejemplo de la afectación vascular renal en el seno de un daño vascular sistémico; mientras que cuando la insuficiencia renal ya está instalada, la PBT en suero se asocia más fuertemente con mortalidad que el estimado de la creatinina sérica, en la enfermedad cardiovascular.

La información que aporta la determinación de PBT sérica o urinaria dependerá de la patología de base del paciente, y del daño o grado de insuficiencia renal.

Se debería estudiar la implicancia clínica en la comunidad de nefrólogos de la presencia de la PBT en orina normoalbuminúrica en pacientes con estados inflamatorios sistémicos.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno que declarar

#### CORRESPONDENCIA

Dra. MARIA LAURA FACIO  
Departamento de Bioquímica Clínica  
Química Clínica I. Área Proteínas  
Facultad de Farmacia y Bioquímica  
Junín 954 - CABA - Argentina  
E-mail: mlfacio@hotmail.com

## Referencias bibliográficas

- Kuruvilla AP, Hochwald GM, Ghiso J, Castano EM, Pizzolato M, Frangione B. Isolation and amino terminal sequence of  $\beta$ -trace, a novel protein from human cerebrospinal fluid. *Brain Res* 1991; 565: 337-40.
- Urade Y, Hayaishi O. Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482 (1-2): 259-71.
- Beuckmann CT, Gordon WC, Kanaoka Y, Eguchi N, Marcheselli VL, Gerashchenko DY, *et al.* Lipocalin-type prostaglandin D synthase ( $\beta$ -trace) is located in pigment epithelial cells of rat retina and accumulates within interphotoreceptor matrix. *J Neurosci* 1996; 16 (19): 6119-24.
- Ito H, Yan X, Nagata N, Aritake K, Katsumata Y, Matsushashi T *et al.* PGD2-CRTH2 pathway promotes tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1797-809.
- Eguchi Y, Eguchi N, Hayaishi O. Expression of lipocalin-type prostaglandin D synthase ( $\beta$ -trace) in human heart and its accumulation in the coronary circulation of angina patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 (26): 14689-94.
- Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Donadio E, Giordani R. Serum levels of beta-trace protein and glomerular filtration rate. Preliminary results. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 32: 1099-104.
- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb A, *et al.* Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
- Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Sinha P, Conradt HS, Jung K. Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. *Clin Chem* 1999; 45: 567-8.
- Bataille R, Durie BG, Grenier J. Serum  $\beta$ 2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: A simple reliable marker for staging. *Br J Haematol* 1983; 55: 439-47.
- Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T *et al.* Beta-Trace protein is an alternative marker for glomerular filtration rate in renal transplantation patients. *Clin Chem* 2005; 51 (8): 1531-33.
- Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1944-7.
- Abbink FC, Laarman CA, Braam KI, van Wijk JA, Kors WA, Bouman AA, *et al.* Beta-trace protein is not superior to cystatin C for the estimation of GFR in patients receiving corticosteroids. *Clin Biochem* 2008; 41: 299-305.
- Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, *et al.* Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002 May; 48 (5): 729-36.
- Filler G, Kusserow C, Lopes L, Kobrzyński M. Beta-trace protein as a marker of GFR, history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2014; 47 (13-14): 1188-94.
- Filler G, Lopes L, Harrold J, Bariciak E. Beta-trace protein may be a more suitable marker of neonatal renal function. *Clin Nephrol* 2014; 81 (4): 269-76.
- White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Hussain N, Dinh L, *et al.* A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. *Clin Chem* 2007; 53 (11): 1965-8.
- White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Hussain N, Dinh L, *et al.* Estimating GFR using serum beta trace protein: accuracy and validation in kidney transplant and pediatric populations. *Kidney Int* 2009; 76: 784-91.
- Shafi T, Parekh RS, Jaar BG, Plantinga LC, Oberai PC, Eckfeldt JH *et al.* Serum  $\beta$ -trace protein and risk of mortality in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (9):1435-45.
- van Craenenbroeck AH, Bragfors-Helin AC, Qureshi AR, Lindholm B, Sjöberg B, Anderstam B, *et al.* Plasma Beta-Trace protein as a marker of residual

- renal function: the effect of different hemodialysis modalities and intra-individual variability over time. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42 (5): 877-85.
20. Donadio C, Tognotti D, Caponi L, Paolicchi A.  $\beta$ -trace protein is highly removed during haemodialysis with high-flux and super high-flux membranes. *BMC Nephrol* 2017; 18 (1): 6.
  21. Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary Beta trace protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299 (6): F1407-23.
  22. Donadio C, Bozzoli L. Urinary  $\beta$ -trace protein: A unique biomarker to screen early glomerular filtration rate impairment. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (49): e5553.
  23. Tsuchida T1, Eguchi N, Eguchi Y, Numabe A, Nakajima H, Oda H, *et al.* Lipocalin-type prostaglandin D synthase in urine in adriamycin-induced nephropathy of mice. *Nephron Physiol* 2004; 96 (2): 42-51.
  24. Uehara Y, Makino H, Seiki K, Urade Y. Urinary excretions of lipocalin-type prostaglandin D synthase predict renal injury in type-2 diabetes: a cross-sectional and prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 475-82.
  25. Hirawa N, Uehara Y, Ikeda T, Gomi T, Hamano K, Tot-suka Y *et al.* Urinary prostaglandin D synthase (beta-trace) excretion increases in the early stage of diabetes mellitus. *Nephron* 2000; 87 (4): 321-7.
  26. Facio ML, Ferrari N, Segovia F, Bresciani P, Lombardo F, Alejandro M, *et al.* Microproteínas urinarias por electroforesis bidimensional en diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014; 48 (3): 291-300.
  27. Miwa Y, Oda H, Shiina Y, Shikata K, Tsushima M, Nakano S, *et al.* Association of serum lipocalin-type prostaglandin D synthase levels with subclinical atherosclerosis in untreated asymptomatic subjects. *Hypertension Research* 2008; 31: 1931-9.
  28. Bellary S, Faint JM, Assi LK, Hutchison CA, Harding SJ, Raymond NT *et al.* Elevated serum free light chains predict cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (7): 2028-30.
  29. Facio ML, De Rosa M, Bresciani P, Angerosa M, Pizzolato M. Microproteínas urinarias marcadoras de daño renal en pacientes con glomerulopatías. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016; 50 (4): 525-46.
  30. Inoue T, Eguchi Y, Matsumoto T, Kijima Y, Kato Y, Ozaki Y, *et al.* Lipocalin-type prostaglandin D synthase is a powerful biomarker for severity of stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 201: 385-91.
  31. Eguchi Y, Eguchi N, Oda H, Seiki K, Kijima Y, Matsura Y *et al.* Expression of lipocalin-type prostaglandin D synthase (betatrace) in human heart and its accumulation in the coronary circulation of angina patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14689-94.
  32. Negoro H, Soo ShinW, Hakamada-Taguchi R, Eguchi N, Urade Y, Goto A, *et al.* Endogenous prostaglandin D2 synthesis reduces an increase in plasminogen activator inhibitor-1 following interleukin stimulation in bovine endothelial cells. *J Hypertens* 2002; 20: 1347-54.
  33. Tanaka R, Miwa Y, Mou K, Tomikawa M, Eguchi N, Urade Y, *et al.* Knockout of the l-pgds gene aggravates obesity and atherosclerosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378: 851-6.
  34. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, Ciabattini G, Pini B, Cuccurullo C, *et al.* Balance between PGD synthase and PGE synthase is a major determinant of atherosclerotic plaque instability in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1259-65.
  35. Taba Y, Sasaguri T, Miyagi M, Abumiya T, Miwa Y, Ikeda T, *et al.* Fluid shear stress induces lipocalin-type prostaglandin D (2) synthase expression in vascular endothelial cells. *Circ Res* 2000; 86: 967-73.
  36. Taba Y, Miyagi M, Miwa Y, Inoue H, Takahashi-Yanaga F, *et al.* 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 and laminar fluid shear stress stabilize c-IAP1 in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H38-H46.
  37. Schuligoi R, Grill M, Heinemann A, Peskar BA, Amann R. Sequential induction of prostaglandin E and D synthases in inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335 (3): 684-9.
  38. Han F, Takeda K, Ishikawa K, Ono M, Date F, Yokoyama S, *et al.* Induction of lipocalin-type prostaglandin D synthase in mouse heart under hypoxemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385: 449-53.
  39. Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsushashi T, Morizane S, Moriyama H, *et al.* Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis. *J Clin Invest* 2009; 119 (6): 1477-88.
  40. Katsumata Y, Shinmura K, Sugiura Y, Tohyama S, Matsushashi T, Ito H, *et al.* Endogenous prostaglandin D2 and its metabolites protect the heart against ischemia-reperfusion injury by activating Nrf2. *Hypertension* 2014; 63 (1): 80-7.
  41. Tanaka R, Miwa Y, Mou K, Tomikawa M, Eguchi N, Urade Y, *et al.* Knockout of the l-pgds gene aggravates obesity and atherosclerosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378 (4): 851-6.
  42. Hirawa N, Uehara Y, Yamakado M, Toya Y, Gomi T, Ikeda T *et al.* Lipocalin-type prostaglandin d synthase in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2 Pt 2): 449-54.
  43. Taba Y, Sasaguri T, Miyagi M, Abumiya T, Miwa Y, Ikeda T, *et al.* Fluid shear stress induces lipocalin-type prostaglandin D (2) synthase expression in vascular endothelial cells. *Circ Res* 2000; 86 (9): 967-73.
  44. Miyagi M, Miwa Y, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Sasaguri T. Activator protein-1 mediates shear stress-induced prostaglandin d synthase gene expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (5): 970-5.

45. Ragolia L, Palaia T, Paric E, Maesaka JK. Prostaglandin D2 synthase inhibits the exaggerated growth phenotype of spontaneously hypertensive rat vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2003; 278 (24): 22175-81.
46. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83 (5): 803-12.
47. Miwa Y, Sasaguri T, Inoue H, Taba Y, Ishida A, Abumiya T. 15-Deoxy-Delta (12, 14)-prostaglandin J (2) induces G (1) arrest and differentiation marker expression in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* 2000; 58 (4): 837-44.
48. Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 1097-103.
49. Zahradka P, Yurkova N, Litchie B, Moon MC, Del Rizzo DF, Taylor CG. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma1 inhibits human smooth muscle cell proliferation. *Mol Cell Biochem* 2003; 246 (1-2): 105-10.
50. Anderson KM, Roshak A, Winkler JD, McCord M, Marshall LA. Cytosolic 85-kDa phospholipase A2-mediated release of arachidonic acid is critical for proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1997; 272 (48): 30504-11.
51. Law RE, Goetze S, Xi XP, Jackson S, Kawano Y, Demer L, *et al.* Expression and function of PPARgamma in rat and human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 101 (11): 1311-8.
52. Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, Osuga J, Gotoda T, Kitamine T, *et al.* Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 372-7.
53. Duan B, Zhang L, Ding X, Li L, Li Y, Geng H, *et al.* Serum beta-trace protein as a novel predictor of pregnancy-induced hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 4: 1-5.
54. Ragolia L, Palaia T, Koutrouby TB, Maesaka JK. Inhibition of cell cycle progression and migration of vascular smooth muscle cells by prostaglandin D2 synthase: resistance in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1273-C1281.
55. Yoshikawa R, Wada J, Seiki K, Matsuoka T, Miyamoto S, Takahashi K, *et al.* Urinary PGDS levels are associated with vascular injury in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76 (3): 358-67.
56. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA *et al.* Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (5): 653-62.
57. Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G *et al.* Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 351-9.
58. Foster MC, Inker LA, Levey AS, Selvin E, Eckfeldt J, Juraschek SP, *et al.* CKD Biomarkers Consortium. Novel filtration markers as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in US adults. *Am J Kidney Dis* 2013; 62 (1): 42-51.
59. Manzano-Fernández S, Januzzi JL Jr, Boronat-Garcia M, Bonaque-González JC, Truong QA, Pastor-Pérez FJ, *et al.*  $\beta$ -trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (7): 849-58.
60. Foster MC, Coresh J, Hsu CY, Xie D, Levey AS, Nelson RG, *et al.* CKD Biomarker Consortium and the CRIC Study Investigators. Serum  $\beta$ -Trace Protein and  $\beta$ 2-Microglobulin as Predictors of ESRD, Mortality, and Cardiovascular Disease in Adults With CKD in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 (1): 68-76.
61. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Astor BC, Hoogeveen RC, Solomon SD, *et al.* Cardiac and kidney markers for cardiovascular prediction in individuals with chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34 (8): 1770-7.
62. Chen HH. Beta Trace-Protein versus Cystatin C: Which is a better surrogate marker of renal function versus prognostic indicator in cardiovascular diseases? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (7): 859-60.
63. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 107: 170-2.
64. Hayaishi O. Sleep-wake regulation by prostaglandins D2 and E2. *J Biol Chem* 1988; 263: 14593-6.
65. Hayaishi O. Tryptophan, oxygen, and sleep. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 1-24.
66. Matsumura H, Nakajima T, Osaka T, Satoh S, Kawase K, Kubo E, *et al.* Prostaglandin D2-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91 (25): 11998-2002.
67. Urade Y, Hayaishi O, Matsumura H, Watanabe K. Molecular mechanism of sleep regulation by prostaglandin D2. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1996; 14 (1-3): 71-82.
68. Urade Y, Kitahama K, Ohishi H, Kaneko T, Mizuno N, Hayaishi O. Dominant expression of mRNA for prostaglandin D synthase in leptomeninges, choroid plexus, and oligodendrocytes of the adult rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 9070-4.
69. Tumani H, Nau R, Felgenhauer K. Beta-trace protein in cerebrospinal fluid: a blood-CSF barrier-related evaluation in neurological diseases. *Ann Neurol* 1998; 44 (6): 882-9.
70. Link H, Olsson JE. Beta-trace protein concentration in CSF in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1972; 48 (1): 57-68.
71. López Gómez JM, Sacristán Enciso B, Micó M, Arias Meneses F, de Sande Me del F, Alejo S. Proteína  $\beta$ -tra-



- za y cistatina C en la detección de meningitis bacteriana. *Rev Lab Clin* 2008; 1 (1): 3-7.
72. Dorta-Contreras AJ, Reiber H, Aguero-Valdés E, Interian-Morales MT, Mechulam-Cohen A, Noris-García E. Proteína beta traza en líquido cefalorraquídeo y suero en meningoencefalitis. *Rev Neurol* 1998; 26: 386-8.
  73. Eriksson J, Link H, Zettervall O. Urinary excretion of a low molecular weight protein in cerebral damage. *Neurology* 1969; 19: 606-10.
  74. Olsson JE, Link H. Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis. Relation to clinical parameters: exacerbations and remissions. *Archives of Neurology (Chic.)* 1973; 28: 382-99.
  75. Lassmann H. Cellular damage and repair in multiple sclerosis. In *Myelin Biology and Disorders*. Eds JW Griffin, H Lassman. San Diego: Elsevier Academic Press; 2004; 733-62
  76. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT, *et al.* The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001; 294: 1731-5.
  77. Kagitani-Shimono K, Mohri I, Oda H, Ozono K, Suzuki K, Urade Y, *et al.* Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) is upregulated in the alpha B-crystallin-positive oligodendrocytes and astrocytes in the chronic multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32 (1): 64-73.
  78. Tumani H, Nau R, Felgenhauer K. Beta-trace protein in cerebrospinal fluid: a blood-CSF barrier-related evaluation in neurological diseases. *Ann Neurol* 1998; 44: 882-9.
  79. Saso L, Leone MG, Sorrentino C, Giacomelli S, Silvestrini B, Grima J, *et al.* Quantification of prostaglandin D synthetase in cerebrospinal fluid: a potential marker for brain tumor. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46 (4): 643-56.
  80. Olsson JE, Blomstrand C, Haglid KG. Cellular distribution of beta-trace protein in CNS and brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37 (3): 302-11.
  81. Melegos DN, Freedman MS, Diamandis EP. Prostaglandin D synthase concentration in cerebrospinal fluid and serum of patients with neurological disorders. *Prostaglandins* 1997; 54: 463-74.
  82. Yamashita T, Sakuda K, Tohma Y, Yamashita J, Oda H, Irikura D, *et al.* Prostaglandin D synthase (beta-trace) in human arachnoid and meningioma cells: roles as a cell marker or in cerebrospinal fluid absorption, tumorigenesis, and calcification process. *J Neurosci* 1997; 17 (7): 2376-82.
  83. Kawashima M, Suzuki SO, Yamashita T, Fukui M, Iwaki T. Prostaglandin D synthase (beta-trace) in meningeal hemangiopericytoma. *Mod Pathol* 2001; 14 (3): 197-201
  84. Puchades M, Hansson SF, Nilsson CL, Andreasen N, Blennow K, Davidsson P. Proteomic studies of potential cerebrospinal fluid protein markers for Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 118 (1-2): 140-6.
  85. Ohe Y, Ishikawa K, Itoh Z, Tatemoto K. Cultured leptomeningeal cells secrete cerebrospinal fluid proteins. *J Neurochem* 1996; 67 (3): 964-71.
  86. Mase M, Yamada K, Iwata A, Matsumoto T, Seiki K, Oda H, *et al.* Acute and transient increase of lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) level in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett* 1999; 270: 188-90.
  87. Baena RR, Gaetani P, Silvani V, Vigano T, Crivellari MT, Paoletti P. Cisternal and lumbar CSF levels of arachidonate metabolites after subarachnoid haemorrhage: an assessment of the biochemical hypothesis of vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 84: 129-35.
  88. Brettschneider J, Riepe MW, Petereit HF, Ludolph AC, Tumani H. Meningeal derived cerebrospinal fluid proteins in different forms of dementia: is a meningoathy involved in normal pressure hydrocephalus? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (11): 1614-6.
  89. Nishida N, Nagata N, Toda H, Jingami N, Uemura K, Ozaki A, *et al.* Association of lipocalin-type prostaglandin D synthase with disproportionately enlarged subarachnoid-space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2014; 11: 9.
  90. Mase M, Yamada K, Shimazu N, Seiki K, Oda H, Nakau H, *et al.* Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) in cerebrospinal fluid: a useful marker for the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurosci Res* 2003; 47 (4): 455-9.
  91. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Sugano H, Hara T, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers for prognosis of long-term cognitive treatment outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2015; 357 (1-2): 88-95.
  92. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang ZL, Qu WM, Okazaki I, *et al.* Lipocalin-type prostaglandin D synthase/beta-trace is a major amyloid beta-chaperone in human cerebrospinal fluid, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104: 6412-7.
  93. Gao WM, Chadha MS, Berger RP, Omenn GS, Allen DL, Pisano M, *et al.* A gel-based proteomic comparison of human cerebrospinal fluid between inflicted and non-inflicted pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24 (1): 43-53.
  94. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D2 and sleep/wake regulation. *Sleep Med Rev* 2011; 15 (6): 411-8.
  95. Jordan W, Tumani H, Cohrs S, Eggert S, Rodenbeck A, Brunner E, *et al.* Prostaglandin D synthase (beta-trace) in healthy human sleep. *Sleep* 2004; 27 (5): 867-74.
  96. Barceló A, de la Peña M, Barbé F, Pierola J, Bosch M, Agustí AG. Prostaglandin D synthase (beta trace) levels in sleep apnea patients with and without sleepiness. *Sleep Med* 2007; 8 (5): 509-11.
  97. Jordan W, Tumani H, Cohrs S, Rodenbeck A, Rüther E, Bechthold J, *et al.* Narcolepsy increased L-PGDS (beta-trace) levels correlate with excessive daytime



- sleepiness but not with cataplexy. *J Neurol* 2005; 252 (11): 1372-8.
98. Nilsson T, Bromander S, Anckarsäter R, Kristiansson M, Forsman A, Blennow K, *et al.* Neurochemical measures co-vary with personality traits: forensic psychiatric findings replicated in a general population sample. *Psychiatry Res* 2010; 178 (3): 525-30.
  99. Di Leiva A, Lee JM, Cusimano MD. Cerebrospinal fluid fistula in skull base pathologies. In: *Handbook of skull base surgery*. New York: Thieme Medical Publishers 2016, P 809-82.
  100. Campero AA, Campero A. Fistula de líquido cefalorraquídeo. En: Basso AJA, editores. *Neurocirugía, Aspectos clínicos y quirúrgicos*. Rosario: Corpus editorial y distribuidora; 2010, 188-95.
  101. Meco C, Oberascher G, Arrer E, Moser G, Albegger K. Beta-trace protein test: new guidelines for the reliable diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (5): 508-17.
  102. Alobid I, Enseñat J, Rioja E, Enriquez K, Viscovich L, de Notaris M, *et al.* Manejo de las fístulas nasales de líquido cefalorraquídeo según su tamaño. Nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014; 65 (3) 162-9.
  103. Mantur M, Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kulakowska A, Ganslandt O, Kemona H, *et al.* Cerebrospinal fluid leakage- Realizable diagnostic methods. *Clin Chim Acta* 2011; 412 (11-12): 837-40.
  104. Bachmann-Harildstad G. Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid fistula. *Rhinology* 2008; 46 (2): 82-5.
  105. Petereit HF, Bachmann G, Nekic M, Althaus H, Pukrop R. A new nephelometric assay for  $\beta$ -trace protein (prostaglandin D synthase) as an indicator of liquororrhea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 347-51.
  106. Risch L, Lisec I, Jutzi M, Podvinec M, Landolt H, Huber AR. Rapid, accurate and non-invasive detection of cerebrospinal fluid leakage using combined determination of  $\beta$ -trace protein in secretion and serum. *Clin Chim Acta* 2005; 351 (1-2): 169-76.
  107. Arrer E, Meco C, Oberascher G, Piotrowski W, Albegger K, Patsch W.  $\beta$ -trace protein as marker for cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Clin Chem* 2002; 48 939-41.
  108. Bernasconi L, Pötzl T, Steuer C, Dellweg A, Metternich F, Huber AR. Retrospective validation of a  $\beta$ -trace protein interpretation algorithm for the diagnosis of cerebrospinal fluid leakage. *Clin Chem Lab Med* 2017 Mar 1; 55 (4): 554-560.

**Recibido: 2 de mayo de 2018**

**Aceptado: 23 de junio de 2018**