



# Niveles urinarios de interleucinas en la nefropatía por reflujo

S. Málaga, R. Pardo y S. Alonso

S. de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias.

Sr. Director:

La nefropatía por reflujo (NR) es causa frecuente de insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial durante la infancia. Las áreas de daño parenquimatoso renal se corresponden con zonas de fibrosis e infiltración de células inflamatorias crónicas. Es conocido el papel de las interleucinas (IL) como moléculas reguladoras de las respuestas inmunitaria e inflamatoria, ambos mecanismos implicados en la presencia de reflujo vesicoureteral (RVU) y NR<sup>1</sup>.

El aumento de la excreción urinaria de diversas citoquinas, entre ellas las IL-6 e IL-8, ha sido descrito en pacientes con infecciones urinarias y diversas glomerulopatías<sup>2-4</sup>. A la IL-6 se le atribuyen diversas acciones proinflamatorias, como el estímulo de la diferenciación de linfocitos B o la producción de reactantes de fase aguda<sup>5</sup>. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para basófilos y neutrófilos, capaz de producir la degranulación de éstos<sup>6</sup>. Aunque existen escasos estudios sobre el papel de las IL en pacientes con cicatriz renal<sup>1,7,8</sup>, en ellos se especula que la progresión de la NR pudiera estar mediada por estas moléculas.

Hemos estudiado 27 pacientes (66% mujeres) de una edad media de  $10,6 \pm 3,1$  años portadores de NR. La presencia de NR fue confirmada en todos los casos mediante gammagrafía renal Tc99-DMSA. La inclusión en el protocolo comportó la constatación de no haber padecido episodio alguno de infección urinaria durante el año anterior al estudio, situación que, por sí misma, puede condicionar significativamente la elevación de las IL-8<sup>9</sup>, incluso de forma más patente que la observada en diversas glomerulopatías<sup>10</sup>.

Veintitrés de estos pacientes no presentaban RVU, dos de ellos por resolución espontánea y el resto por haber sido corregidos endoscópicamente o quirúrgicamente. Como controles se estudiaron 20 voluntarios sanos (edad media  $8,9 \pm 2,6$  años). Para la participación en el estudio se obtuvo el preceptivo consentimiento familiar. Los niveles urinarios de IL se determinaron mediante técnica de inmunoenzaimoensayo (ELISA). Para la comparación de valores se calculó el cociente IL/creatinina. Se utilizó el test no

paramétrico de Mann-Whitney para el análisis estadístico, mediante programa informático SPSS versión 10.0.

Como refleja la tabla I, hemos confirmado un aumento estadísticamente significativo de los valores de IL-8 en la orina de los pacientes afectados de NR en comparación con el grupo control, sin encontrar diferencias en los valores de ambos grupos para la IL-6, resultados coincidentes con los previamente expuestos por Haraoka y cols.<sup>7</sup>.

Teniendo en cuenta que el 85% de nuestros pacientes no presentaban evidencia de RVU en el momento del estudio, no parece justificable atribuir un efecto estimulante directo de la producción de IL al propio RVU. Parece más bien que en riñones con NR, incluso cuando ya se ha resuelto el componente de inflamación aguda, se continúa secretando IL-8 por medio de mecanismos aún poco conocidos, aunque inicialmente atribuidos a la propia cicatriz renal, el parénquima sano o las células inflamatorias. La principal limitación del estudio ha sido el hallazgo de un rango muy amplio de valores, hecho que limita su uso aislado como marcador de cicatriz renal<sup>11</sup>.

En definitiva, nuestros resultados apuntan a que la evolución de la NR puede estar mediada en parte por mecanismos dependientes de la IL-8, lo que se traduciría en un aumento sus niveles urinarios, aunque son necesarios estudios con una mayor muestra para corroborar estos indicios, que pudieran establecer la utilidad de esta determinación no invasiva como un posible marcador de NR complementario a otros métodos diagnósticos.

**Tabla I.** Niveles urinarios de IL-8 expresados como media  $\pm$  desviación estándar

	N	IL-8 (pg/ml)	IL-8/UCr
Pacientes	27	$69,87 \pm 194,59$	$0,95 \pm 2,04$
Controles	20	$9,50 \pm 22,77$	$0,12 \pm 0,3$
		P = 0,036	P = 0,021

Pg/ml: picogramos/mililitro. UCr: creatinina urinaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jutley RS, Youngson GG, Eremin O, Ninan GK: Serum cytokine profile in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 16: 64-8, 2000.
2. Hedges S, Senqvist K, Lidin-Janson G, Martinell J, Sandberg T, Svanborg C: Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 166: 653-6, 1992.
3. Tullus K, Fituri O, Burman LG, Wretling B, Brauner A: Interleukin-6 and Interleukin-8 in the urine of children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 8: 280-4, 1994.
4. Hedges S, Anderson P, Lidin-Janson G, De Man P, Svanborg C: Interleukin-6 response to deliberate colonization of the human urinary tract with gram-negative bacteria. *Infect Immunol* 59: 421-7, 1991.
5. Hirano T, Yakusaya K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T y cols.: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324: 73-6, 1986.
6. Adams DH, Lloyd AR: Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 349: 490-5, 1997.
7. Haraoka M, Senoh K, Ogata N, Furukawa M, Matsumoto T, Kumuzawa J: Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring and/or vesicoureteral reflux. *J Urol* 155: 678-80, 1996.
8. Ninan GK, Jutley RS, Eremin O: Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy. *J Urol* 162: 1739-42, 1999.
9. Agace W, Hedges S, Ceska M, Svanborg C: Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. *J Clin Invest* 92: 780, 1993.
10. Tikhonov I, Rebenok A, Chyzh A: A study of interleukin-8 and defensins in urine and plasma of patients with pyelonephritis and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2257-61, 1997.
11. Wong W, Singh AK: Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 807-11, 2001.