



Comparación de biomarcadores urinarios en niños con obstrucción o dilatación del tracto urinario superior

Comparison of urinary biomarkers in children with obstruction or dilation of the upper urinary tract

Pablo Godínez-Álvarez,^{*,‡} Elías Ramírez-Velázquez,^{*,‡} Mario Díaz-Pardo,^{*,‡}
Fernando José González-Ledón,^{*,‡} Mara Medeiros-Domingo,^{*,§} Jessie Nallely Zurita-Cruz^{*,¶}

^{*} Hospital Infantil de México Federico Gómez; [‡] Departamento de Urología Pediátrica; [§] División de Investigación;

[¶] Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: la dilatación no obstructiva del tracto urinario generalmente es transitoria; sin embargo, existe riesgo de presentar estenosis ureteropélvica (EUP). **Objetivo:** comparar los niveles urinarios de lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL), molécula-1 de lesión renal (KIM-1) y cistatina C entre pacientes con obstrucción del tracto urinario (OTU) o con dilatación no obstructiva del tracto urinario superior (DTU). **Material y métodos:** estudio transversal y comparativo, con pacientes < 18 años con OTU y DTU secundario a EUP. **Análisis estadístico:** para comparar los niveles de biomarcadores urinarios entre los grupos de estudio se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. **Resultados:** se estudiaron 22 pacientes (18 con OTU y 4 con DTU), con predominio del sexo masculino (n = 16). La mediana para la edad fue de 4.7 meses. Los valores de NGAL en el grupo OTU tuvieron una mediana de 103.75 ng/mgCr, los cuales fueron significativamente mayores que los del grupo DTU (16.71 ng/mgCr), p = 0.049. La mediana de los valores de KIM-1 fueron de 2.11 ng/mgCr, y de 2.29 ng/mgCr, respectivamente (p = 0.829). Por último, para cistatina C las medianas fueron de 12.34 ng/mgCr y de 6.40 ng/mgCr, pero sin diferencia estadística (p = 0.307). **Conclusiones:** en pacientes con EUP, NGAL parece ser un biomarcador útil para diferenciar pacientes con obstrucción de aquéllos con dilatación no obstructiva.

ABSTRACT

Introduction: non-obstructive urinary tract dilation is usually transient; however, there is a risk of developing ureteropelvic stricture (UPS). **Objective:** to compare urinary levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), and cystatin C between patients with urinary tract obstruction (UTO) or non-obstructive upper urinary tract dilation (UTD). **Material and methods:** a cross-sectional study was conducted with patients aged < 18 years with OTU and DTU secondary to UPS. **Statistical analysis:** the Mann-Whitney U test was used to compare urinary biomarker levels between the two study groups. **Results:** twenty-two patients were studied (18 with OTU and 4 with DTU); the majority were male (n = 16). The median age was 4.7 months. NGAL values in the OTU group had a median of 103.75 ng/mgCr, which was significantly higher than those in the DTU group (16.71 ng/mgCr), p = 0.049. The median KIM-1 values were 2.11 ng/mgCr and 2.29 ng/mgCr, respectively (p = 0.829). Finally, for cystatin C the medians were 12.34 ng/mgCr and 6.40 ng/mgCr, but with no statistical difference (p = 0.307). **Conclusions:** in patients with UPS, NGAL appears to be a useful biomarker to differentiate patients with obstruction from those with non-obstructive dilation.

Correspondencia: Jessie Nallely Zurita-Cruz, E-mail: zuritajn@hotmail.com

Citar como: Godínez-Álvarez P, Ramírez-Velázquez E, Díaz-Pardo M, González-Ledón FJ, Medeiros-Domingo M, Zurita-Cruz JN. Comparación de biomarcadores urinarios en niños con obstrucción o dilatación del tracto urinario superior. Rev Mex Pediatr. 2024; 91(5): 175-180. <https://dx.doi.org/10.35366/120167>



Palabras clave: dilatación urinaria, hidronefrosis, lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL), molécula-1 de lesión renal (KIM-1), cistatina C.

Keywords: urinary dilation, hydronephrosis, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), cystatin C.

Abreviaturas:

DTU = dilatación no obstructiva del tracto urinario superior

EUP = estenosis ureteropielica

FRDI = función renal diferencial ipsilateral

KIM-1 = molécula-1 de lesión renal

NGAL = lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos

OTU = obstrucción del tracto urinario

INTRODUCCIÓN

La dilatación del tracto urinario (DTU) es la anomalía congénita más frecuentemente detectada en el periodo prenatal; la cual se diagnostica entre 1 a 5% de los embarazos, siendo la hidronefrosis el principal hallazgo.¹ En la mayoría de los pacientes dicho hallazgo es transitorio o fisiológico y no necesariamente es sinónimo de obstrucción; no obstante, existe riesgo de que los pacientes presenten alguna uropatía, lo cual puede depender de su gravedad.¹

La estenosis ureteropielica (EUP) es la principal malformación que condiciona DTU; esta condición representa la causa más frecuente de hidronefrosis, con incidencia global de 1:1,500.² El manejo y seguimiento de los pacientes con EUP es un desafío, ya que el espectro de gravedad es amplio, y no existe división clara entre un tracto urinario “obstruido” y “no obstruido”.³ En general, los niños pequeños son asintomáticos, pero en los niños mayores los síntomas se asocian con la dilatación *intermitente* de la unión ureteropielica.^{4,5}

Es difícil diferenciar a los pacientes con DTU que requieren intervención quirúrgica temprana de aquellos que pueden mantenerse en vigilancia, pero sin que ocurra pérdida significativa de la función renal. Esto se debe a que, aunque los datos clínicos y los estudios de gabinete identifican las alteraciones estructurales que afectan al riñón, no ayudan a predecir el potencial deterioro de la función renal.^{3,6} Se han realizado estudios para determinar la utilidad de diferentes biomarcadores como indicadores pronóstico del deterioro renal asociado con la obstrucción, siendo la lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la molécula de lesión renal-1 (KIM-1), y la cistatina C los más evaluados.⁷⁻⁹ Sin embargo, la información parece ser insuficiente.³

El objetivo de este estudio fue comparar los niveles urinarios de NGAL, KIM-1 y cistatina C entre pacientes con obstrucción del tracto urinario (OTU) y aquellos con dilatación no obstructiva (DTU) del tracto urinario superior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal comparativo, entre septiembre de 2020 y septiembre de 2021, en el Departamento de Urología de un Hospital Pediátrico de Tercer Nivel de la Ciudad de México. Se incluyeron pacientes menores de 18 años, con OTU o con DTU del tracto urinario superior, secundario a EUP. Se excluyeron pacientes con dilatación del tracto urinario secundario a reflujo vesicoureteral, o bien, con valvas de uretra posterior, atresia uretral, vejiga neurogénica, síndrome de Prune Belly, así como otros tipos de megauréter. También se excluyeron pacientes con sepsis o infección activa del tracto urinario, con enfermedad oncológica, con deterioro de la tasa de filtración glomerular, así como quienes no aceptaron participar.

Del expediente se tomaron los datos antropométricos. Como parte del abordaje diagnóstico, se obtuvo la orina matutina de los pacientes y se determinó la creatinina sérica; además se realizó ultrasonido renal para valorar el grado de hidronefrosis y para medir el diámetro anteroposterior de la pelvis renal (distancia, en milímetros, del diámetro anteroposterior de la pelvis a nivel de hilio renal, en corte transversal). El ultrasonido lo realizó un médico radiólogo pediatra.

La función renal diferencial y la curva renográfica fueron realizadas con gammagrama renal perfusorio y funcional (SIEMENS modelo 10275010, número de serie 1035, Siemens Medical Solution, Hoffman, IL, USA) con MAG-3 y administración de furosemida al minuto cero del estudio.

Los niveles de NGAL, KIM-1 y cistatina C se midieron mediante ELISA: *human lipocalin-2/NGAL magnetic luminex performance assay CAT LHK1757*, *cystatin C magnetic luminex performance assay. CAT. LHK1196. R&D Systems*, Minneapolis, MN, EUA. La determinación fue por duplicado, mediante un lector de microplacas ELISA (MAGPIX 13038702, Luminex corporation Austin, Texas, EUA). Los valores de NGAL,

KIM-1 y cistatina C se ajustaron por la creatinina urinaria.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias y porcentajes. Mientras que las variables cuantitativas con mediana y valores mínimo y máximo, ya que de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk no tuvieron distribución paramétrica. La comparación entre dos grupos fue con U de Mann-Whitney. Se consideró significancia estadística con una $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA v. 14.

Aspectos éticos. El estudio se efectuó con la autorización del comité de ética, enseñanza e investigación del hospital. Se firmaron carta de consentimiento y asentimiento informado, de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes. La mediana de la edad fue de 4.7 meses, con mínimo de 45 días y máximo de 12 años. Predominaron pacientes del sexo masculino (72.7%, $n = 16$) (*Tabla 1*).

El riñón más afectado por hidronefrosis fue el derecho $n = 12$, hubo nueve pacientes con afección del izquierdo y uno bilateral, el cual tenía obstrucción del tracto urinario. La presentación clínica más común (77.3%, $n = 17$) fue la asintomática, tres pacientes presentaron infección del tracto urinario con fiebre; un paciente presentó sepsis neonatal tardía, y otro cursó con dolor en flanco.

Del total, 18 (81.8%) pacientes presentaron OTU y cuatro (18.2%) con DTU.

Al medir el diámetro anteroposterior de la pelvis renal se encontró una mediana de 23 mm para los 22 pacientes; al comparar entre los grupos se observó que fue mayor en el grupo OTU (29 vs 18.5 mm, $p = 0.041$).

En cuanto a la función renal diferencial ipsilateral (FRDI), lo normal debe ser entre 45 y 55%. En los

pacientes se identificó que tres tenían FRDI $< 45\%$ y dos pacientes $> 55\%$ y en un caso no fue valorable por exclusión renal contralateral. Los tres pacientes con FRDI $< 45\%$ pertenecían al grupo con OTU y de los dos pacientes con FRDI $> 55\%$, uno tenía OTU y el otro DTU; el paciente con exclusión renal contralateral tenía OTU.

La mediana del tiempo de eliminación en el grupo OTU fue > 30 minutos en 17 (94.4%) de 18 pares de riñones, mientras que en el grupo DTU fue > 30 minutos en dos (50%) de cuatro pares de riñones.

Con respecto al tipo de curva de eliminación, en el grupo OTU el patrón de la curva fue obstructivo ascendente en 17 riñones (89.4%) e indeterminado en dos riñones (10.6%). En comparación, en los cuatro pacientes del grupo DTU, se presentó una curva con patrón normal, una curva amplia con respuesta a estímulo diurético y curva indeterminada en dos riñones (50%) (*Tabla 2*).

Por último, cuando se compararon los biomarcadores urinarios, los valores de NGAL en el grupo OTU tuvo una mediana de 103.7 ng/mgCr, siendo significativamente mayores ($p = 0.049$) que los del grupo DTU (16.7 ng/mgCr). Mientras que los niveles de KIM-1 y la cistatina C fueron mayores en el grupo OTU, pero sin alcanzar significancia estadística (*Tabla 3 y Figura 1*).

DISCUSIÓN

Como se mostró en los resultados, NGAL fue el único de los tres que fue significativamente más elevada en los pacientes con OTU en comparación a DTU; con los otros dos, no se observaron diferencias. Esta información es un tanto diferente que lo reportado en estudios previos. Por ejemplo, Wasilewska y colaboradores estudiaron 20 niños con hidronefrosis grave que requirieron cirugía, y dos grupos de control (grupo A: 20 pacientes con hidronefrosis leve y no obstructiva; grupo B: 25 niños sanos). Se tomaron muestras de orina antes, durante

Tabla 1: Comparación de características clínicas de los pacientes incluidos.

	Total N = 22	Obstrucción del tracto urinario N = 18	Dilatación no obstructiva del tracto urinario N = 4
Sexo masculino, n (%)	16 (72.7)	14 (77.7)	2 (50.0)
Diagnóstico prenatal, n (%)	17 (77.2)	14 (77.7)	3 (75.0)
Peso al nacer (kg), mediana [mín.-máx.]	3.2 [2.3–4.0]	3.1 [2.3–4.0]	3.2 [2.7–3.7]
Edad (meses), mediana [mín.-máx.]	4.75 [1.7–150]	7.75 [1.7–150]	4 [2–59]

Tabla 2: Comparación de la evaluación renal por estudios de gabinete.

	Total N = 22 Mediana [mín.-máx.]	Obstrucción del tracto urinario N = 18 Mediana [mín.-máx.]	Dilatación no obstructiva del tracto urinario N = 4 Mediana [mín.-máx.]
Diámetro anteroposterior de pelvis renal (mm)	23 [15–41]	29 [15–41]	18.5 [15–22]
Función renal diferencial ipsilateral MAG-3 (%)	49.7 [13.3–59]	48.9 [13.3–59]	50.5 [46.5–56.5]
Tiempo medio de eliminación (mín.)	> 30 [21 – > 30]	> 30 [21 – > 30]	25.5 [21 – > 30]
Tipo de curva de eliminación*	I (1), II (17), III (1), IV (4)	I (0), II (17), III (0), IV (2)	I (1), II (0), III (1), IV (2)

MAG-3 = mercaptoacetiltriglicina.
* Patrón de curvas descritas por O'Reilly (frecuencia). Tipo I: normal; tipo II: obstructiva (ascendente);
tipo III: amplia con respuesta al diurético; tipo IV: indeterminada (plana).

Tabla 3: Comparación de biomarcadores urinarios entre los dos grupos de estudio.

Biomarcador	Total N = 22 Mediana [mín.-máx.]	Obstrucción del tracto urinario N = 18 Mediana [mín.-máx.]	Dilatación no obstructiva del tracto urinario N = 4 Mediana [mín.-máx.]	p
NGAL (ng/mgCr)	80.3 [4.1–1,895.2]	103.7 [7.1–1,895.2]	16.7 [4.1–81.2]	0.049
KIM-1 (ng/mgCr)	2.1 [0.1–49.7]	2.1 [0.1–49.8]	2.3 [0.1–4.4]	0.829
CC (ng/mgCr)	7.6 [0.1–344.7]	12.3 [0.1–344.7]	6.4 [0.8–12.2]	0.307

CC = cistatina C. KIM-1 = molécula de lesión renal 1. NGAL = lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos.
Todos los valores de los biomarcadores urinarios están ajustados por creatinina urinaria.

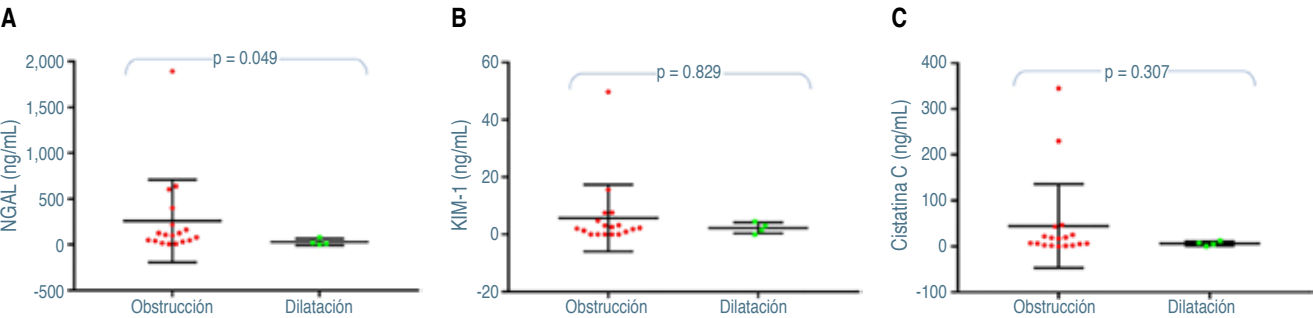


Figura 1: Comparación de los biomarcadores urinarios entre los pacientes con obstrucción del tracto urinario y dilatación no obstructiva del tracto urinario. **A)** Comparación de NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos) urinaria entre grupos. **B)** Comparación de KIM-1 (molécula de lesión renal 1) urinaria entre grupos. **C)** Comparación de cistatina C urinaria entre grupos.

la cirugía y tres meses después. Se encontró que los niveles de KIM-1 fueron significativamente elevados en pacientes que habían desarrollado un riñón obstruido pero que aún no se habían sometido a una pieloplastia. Tres meses después de la cirugía, la concentración de KIM-1 había disminuido significativamente, aunque no alcanzó los valores encontrados en niños con riñón dilatado, pero no obstruido ($p < 0.05$).⁷

Por su parte, Cost y colaboradores realizaron un estudio comparativo en 61 pacientes pediátricos con OTU sometidos a pieloplastia y un grupo control para comparar biomarcadores urinarios. En los resultados se mostró que los niveles urinarios de NGAL fueron significativamente más altos en los pacientes con obstrucción, en comparación con los controles ($p = 0.004$).⁸ En los años posteriores, otros autores han confirmado el aumento de los valores de NGAL en casos de OTU frente a pacientes con DTU o controles sanos.⁹⁻¹⁶

La NGAL es una proteína secretada por diferentes tejidos y se reabsorbe por endocitosis epitelial en los túbulos renales proximales. Su expresión también se induce en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en los conductos colectores en respuesta a la lesión tubular renal. Así, la combinación del aumento de la expresión génica en la nefrona distal y la reabsorción alterada en el túbulo proximal, la convierten en uno de los primeros indicadores de daño renal en caso de obstrucción.¹⁷

Para el caso de KIM-1, este biomarcador se ha correlacionado con la función renal diferencial por gammagrafía, de tal forma que se conoce que los niveles urinarios de KIM-1 están estrechamente relacionados con la gravedad del daño renal.⁷ Varios estudios clínicos han demostrado que la KIM-1 urinaria es mayor en OTU en comparación con DTU¹⁴ y los grupos control.¹¹ Sin embargo, otros estudios no lograron identificar diferencias.^{10,11}

En cuanto a la cistatina C, es reconocida como un biomarcador confiable de la función renal, pero los estudios que evalúan sus niveles en uropatía obstructiva son limitados. En 2016, Karakus y colaboradores, no detectaron diferencias significativas en los niveles de cistatina C en orina entre los grupos de OTU y el grupo control.¹¹ En 2020, Pavlaki y colaboradores identificaron que los niveles de cistatina C fueron significativamente más altos en el grupo con OTU, antes de la cirugía.¹⁵ Al respecto, en nuestro estudio no se identificó diferencia estadística entre los grupos estudiados, pero se observó que, en los pacientes con OTU los niveles fueron mayores en comparación con los de DTU (12.3 ng/mgCr vs 6.4 ng/mgCr).

Los resultados de este estudio deben ponderarse de acuerdo con sus limitaciones. La primera es que el número de pacientes evaluados es pequeño, mientras que la segunda es que en el grupo de DTU solamente se incluyeron cuatro pacientes, en comparación con los 18 de OTU. Por lo anterior, la dispersión de los valores de los biomarcadores es muy amplia.

CONCLUSIÓN

En pacientes con estenosis ureteropielica, NGAL parece ser un biomarcador útil para diferenciar pacientes con obstrucción de aquéllos con dilatación no obstructiva.

REFERENCIAS

1. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010; 6(3): 212-231. doi: 10.1016/j.jpuiol.2010.02.205.
2. Balster S, Schiborr M, Brinkmann OA, Hertle L. Obstruktive Uropathien im Kindesalter [Obstructive uropathy in childhood]. *Aktuelle Urol*. 2005; 36(4): 317-328. doi: 10.1055/s-2005-870934.
3. Grapin C, Auber F, de Vries P, Audry G, Helardot P. Postnatal management of urinary tract anomalies after antenatal diagnosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003; 32(4): 300-313.
4. Sharma GR, Panda A, Sharma AG. Renal cortical transit time in the evaluation of prenatally detected presumed pelvi ureteric junction like obstruction: a systematic review. *Indian J Urol*. 2021; 37(2): 116-124. doi: 10.4103/iju.IJU_236_20.
5. Farrugia MK, Hitchcock R, Radford A, Burki T, Robb A, Murphy F; British Association of Paediatric Urologists. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the primary obstructive megaureter. *J Pediatr Urol*. 2014; 10(1): 26-33. doi: 10.1016/j.jpuiol.2013.09.018.
6. Norregaard R, Mutsaers HAM, Frokiaer J, Kwon TH. Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis. *Physiol Rev*. 2023; 103(4): 2827-2872. doi: 10.1152/physrev.00027.2022.
7. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(4): 579-586. doi: 10.1007/s00467-011-1773-5.
8. Cost NG, Noh PH, Devarajan P, Ivancic V, Reddy PP, Minevich E et al. Urinary NGAL levels correlate with differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction undergoing pyeloplasty. *J Urol*. 2013; 190(4 Suppl): 1462-1467. doi: 10.1016/j.juro.2013.05.003.
9. Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, Rutigliano M, Vavallo A, Battaglia M et al. Emerging urinary markers of renal injury in obstructive nephropathy. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 303298. doi: 10.1155/2014/303298.
10. Noyan A, Parmaksiz G, Dursun H, Ezer SS, Anarat R, Cengiz N. Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2015; 11(5): 249.e1-6. doi: 10.1016/j.jpuiol.2015.02.021.
11. Karakus S, Oktar T, Kucukgergin C, Kalelioglu I, Seckin S, Atar A et al. Urinary IP-10, MCP-1, NGAL, cystatin-C, and KIM-1 levels

- in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis: the search for an ideal biomarker. *Urology*. 2016; 87: 185-192. doi: 10.1016/j.urology.2015.09.007.
12. Bienias B, Sikora P. Potential novel biomarkers of obstructive nephropathy in children with hydronephrosis. *Dis Markers*. 2018; 2018: 1015726. doi: 10.1155/2018/1015726.
 13. Gupta S, Jackson AR, DaJusta DG, McLeod DJ, Alpert SA, Jayanthi VR et al. Urinary antimicrobial peptides: Potential novel biomarkers of obstructive uropathy. *J Pediatr Urol*. 2018; 14(3): 238.e1-238.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.03.006.
 14. Kostic D, Dos Santos Beozzo GPN, do Couto SB, Kato AHT, Lima L, Palmeira P et al. First-year profile of biomarkers for early detection of renal injury in infants with congenital urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(6): 1117-1128. doi: 10.1007/s00467-019-4195-4.
 15. Pavlaki A, Printza N, Farmaki E, Stabouli S, Taparkou A, Sterpi M et al. The role of urinary NGAL and serum cystatin C in assessing the severity of ureteropelvic junction obstruction in infants. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(1): 163-170. doi: 10.1007/s00467-019-04349-w.
 16. Ozkuvanci U, Donmez MI, Ziyilan O, Oktar T, Kucukgergin C, Cetin B et al. Can urinary biomarkers detect obstruction defined by renal functional loss in antenatal hydronephrosis? *J Pediatr Urol*. 2020; 16(6): 844.e1-844.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.09.005.
 17. Chevalier RL, Peters CA. Congenital urinary tract obstruction: proceedings of the State-Of-The-Art Strategic Planning Workshop- National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 11-12 March 2002. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18(6): 576-606. doi: 10.1007/s00467-003-1074-8.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.