

# Utilidad de los niveles urinarios de interleuquinas en el diagnóstico del reflujo vésico-ureteral: estudio de casos y controles en niños

M.S. Fernández Córdoba<sup>1</sup>, J. González Piñera<sup>1</sup>, M.A. Juncos Tobarra<sup>2</sup>, F. Mansilla Legorburo<sup>3</sup>, E. Hernández Anselmi<sup>1</sup>, Y. Argumosa Salazar<sup>1</sup>, J. Sotoca Fernández<sup>4</sup>, A. Vidal Company<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. <sup>3</sup>Servicio de Radiología. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

## RESUMEN

En el diagnóstico del reflujo vésico-ureteral se emplean métodos de imagen invasivos que requieren sondajes. Nuestro objetivo es evaluar la utilidad de los niveles urinarios de interleuquinas en el diagnóstico del reflujo en niños sin infección urinaria en curso.

**Métodos.** Estudio de casos y controles en niños que acuden a realizar una cistouretrografía miccional (CUMS): 40 casos con reflujo y 80 controles. Se determinó en todos la concentración en orina de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 en relación con la creatinina.

**Resultados.** 62 niños y 58 niñas, con 2,4 años de edad media. La CUMS se indicó por infección urinaria previa en 78 (65%), hallazgos prenatales en 24 (20%) y diagnóstico postnatal de uropatía o historia familiar en 18 (15,1%). No se han observado diferencias significativas en los niveles urinarios de IL-1 $\beta$ /creatinina e IL-6/creatinina entre ambos grupos; sin embargo, los niveles de IL-8/creatinina fueron significativamente más altos en los casos (media 3,5 pg/ $\mu$ mol; SD 9,2) que en los controles (media 1,54 pg/ $\mu$ mol; SD 3) ( $p=0,001$ ). La *odds ratio* fue de 5,57 (IC 95%: 1,51 a 20,60) ( $X_{MH}=2,80$ ;  $p=0,005$ ).

**Conclusiones.** Los niveles urinarios de IL-8/creatinina están elevados en niños con reflujo, incluso en ausencia de infección. Estos podrían utilizarse como biomarcador no invasivo para la detección de los casos subclínicos de enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Interleuquinas; Reflujo vésico-ureteral; Cistografía; Niños.

## UTILITY OF URINE LEVELS OF INTERLEUKINS IN THE DIAGNOSIS OF VESICoureTERAL REFLUX: A CASE-CONTROL STUDY IN CHILDREN

Invasive imaging methods that require catheterization are used for the diagnosis of vesicoureteral reflux. Our aim is to assess the usefulness of interleukin urinary levels for the diagnosis of reflux in children without urinary tract infection.

**Methods.** Case-control study in children who underwent a voiding cystourethrogram: forty cases diagnosed of reflux and 80 controls. Concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 related to creatinine levels (pg/ $\mu$ mol) were determined in urine samples in all.

**Results.** Sixty-two patients were males and fifty-eight females, with a mean age of 2.4 years. Indications for cystography were previous urinary tract infection in 78 cases (65%), prenatal diagnosis in 24 cases (20%) and postnatal diagnosis of uropathy or family history in 18 cases (15.1%). No significant differences were observed between cases and controls in IL-1 $\beta$ /creatinine and IL-6/creatinine levels. However, IL-8/creatinine levels were almost significant higher in case group (median 3.5 pg/ $\mu$ mol; SD 9.2) than in control group (median 1.54 pg/ $\mu$ mol; SD 3) ( $P=0.001$ ). The odds ratio was 5.57 (CI 95%: 1.51 a 20.60) ( $X_{MH}=2.80$ ;  $p=0.005$ ).

**Conclusions.** Urinary levels of IL-8/creatinine are elevated in children with vesicoureteral reflux, even in absence of urinary tract infection. It could be used as a non-invasive marker for detection of subclinical cases of disease.

**KEY WORDS:** Interleukins; Vesicoureteral reflux; Cystography; Children.

**Correspondencia:** Dra. María Soledad Fernández Córdoba. c/ Clavileño, 3, 2º P. 02006 Albacete  
E-mail: msfernandezc@sescam.jccm.es

Trabajo presentado en el XLIX Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. La Gomera 2010

Recibido: Mayo 2010

Aceptado: Diciembre 2011

## INTRODUCCIÓN

El reflujo vésico-ureteral (RVU) es el problema urológico más frecuente en la infancia<sup>(1)</sup>, que expone a los pacientes a un riesgo de sufrir infecciones del tracto urinario (ITU) y daño renal<sup>(2)</sup>. La incidencia está en torno al 15-60% de los niños que han presentado algún cuadro de ITU<sup>(3-5)</sup>. Se estima, además, que el 30-60% de los riñones con uréteres reflucentes presentan cicatrices renales si han tenido un episodio previo de infección<sup>(6,7)</sup>. El desarrollo de cicatrices a temprana edad se

ha relacionado con la aparición de hipertensión, pre-eclampsia e insuficiencia renal en un 5-12%<sup>(7)</sup>, lo que da una idea de la importancia de su detección y tratamiento.

Para el diagnóstico del RVU se emplean métodos de imagen que requieren procedimientos invasivos, como el sondaje vesical, exponen al paciente a radiaciones ionizantes y son relativamente caros. En la actualidad no se dispone de métodos de cribado no invasivos para identificar aquellos casos con baja probabilidad de reflujo en los que pueda obviarse la realización de estas pruebas de imagen.

Recientemente se ha sugerido una base inmunológica e inflamatoria en la nefropatía por reflujo, demostrándose una elevación de los niveles en sangre de algunas interleuquinas (IL) en los niños que la padecen (IL-6, IL-1 $\beta$ , factor  $\alpha$  de necrosis tumoral e IL-8, entre otras)<sup>(4,8,9)</sup>. También se ha demostrado elevación serológica de estos mediadores en pielonefritis (PN) sin RVU, con un descenso rápido tras el tratamiento hasta retornar a valores normales<sup>(10)</sup>. Varios estudios recientes han encontrado una relación entre los niveles serológicos y urinarios de citoquinas en esas situaciones<sup>(11-14)</sup>. Se ha estudiado la elevación de la concentración urinaria de IL-1 $\beta$  en las fases iniciales de la PN aguda<sup>(15)</sup> y se ha documentado un incremento significativo en los niveles urinarios de IL-8 en adultos<sup>(16)</sup> y niños con esta afección<sup>(17)</sup>, siendo la concentración media de esta interleuquina en enfermos de 188 pg/ $\mu$ mol e indetectable en sanos. Además, se ha demostrado que los niveles urinarios de IL-6 e IL-8 se elevan en niños con RVU independientemente de si han sufrido o no una infección del trato urinario, sugiriendo que el RVU ocasiona un proceso inflamatorio permanente incluso una vez que la infección se ha resuelto<sup>(18-20)</sup>. Galanakis E et al.<sup>(18)</sup> han propuesto como punto de corte una concentración  $\geq 5$  pg/ $\mu$ mol de IL-8/creatinina en orina como un posible método de *screening* para detectar RVU<sup>(18)</sup>, pero han estudiado sólo niños menores de dos años.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la utilidad de la determinación de niveles urinarios de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 como prueba diagnóstica de RVU en niños menores de 14 años, en ausencia de infección y en una situación real con "intención de diagnosticar". El objetivo último es encontrar una prueba no invasiva que permita discriminar los niños a los que se podría evitar la realización de una cistouretrografía miccional seriada (CUMS), por baja probabilidad de existencia de reflujo, de entre aquellos a los que se ha indicado esta prueba por los antecedentes (haber sufrido una ITU previa, hallazgo casual de ectasia renal pre o postnatal, estudio de otras uropatías o antecedentes familiares de reflujo). Para este estudio hemos obtenido financiación pública del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (expediente PI070757).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de casos y controles en una serie consecutiva de niños menores de 14 años, que acuden al

servicio de radiología de nuestro hospital para la realización de una primera CUMS, entre enero de 2008 y diciembre de 2009. Han sido excluidos los paciente con RVU conocido que acudían para control evolutivo, los que habían presentado una ITU en las tres semanas previas a la realización de la prueba (confirmado con sedimento y urocultivo) y los que tenían otra enfermedad infecciosa o autoinmune. Los *casos* fueron los sujetos diagnosticados de cualquier grado de RVU y los *controles* se seleccionaron en un muestreo por densidad de entre los que no tenían reflujo. Se ha realizado emparejamiento individual fijo 1:2 por edad con un calibre  $\pm 2$  años.

En todos se ha determinado la concentración de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 en muestras de orina obtenidas durante el sondaje. Para ello se usó la técnica ELISA *sandwich* (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*). Para comparar los resultados de los diferentes sujetos y evitar efectos de dilución, los niveles urinarios de citoquinas se expresaron en relación con la creatinina urinaria en pg/ $\mu$ mol. Valoramos como punto de corte el sugerido en estudios previos<sup>(18)</sup> ( $\geq 5$  pg/ $\mu$ mol de IL-8/creatinina), interpretando que los niveles eran patológicos por encima de estas cifras. Para las otras interleuquinas no disponemos de puntos de corte.

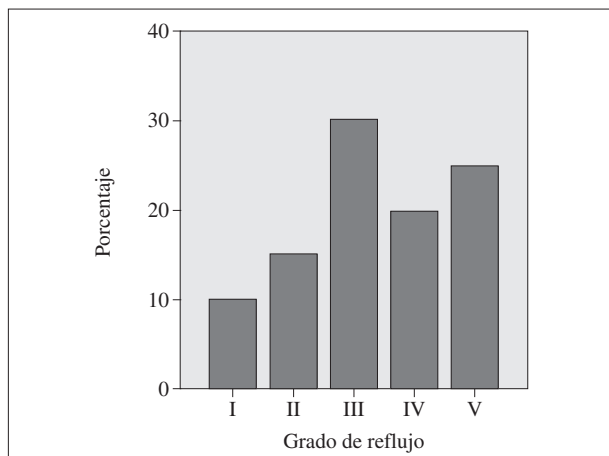
La prueba de referencia o *gold standard* ha sido la presencia de contraste en cualquier tramo de uno o ambos uréteres en la cistografía de llenado o en la miccional. El RVU ha sido graduado en la CUMS de I a V de acuerdo con el Comité Internacional para Estudio del Reflujo<sup>(21)</sup>, siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría<sup>(2)</sup>. A todos los pacientes se les ha realizado una ecografía renal previa, valorando el tamaño y ecogenicidad de ambos riñones, el grosor de la cortical, la existencia de ectasia y otras anomalías. A los que presentaban alteraciones ecográficas o antecedente de ITU, se les realizó, además, una gammagrafía renal pasados al menos 3 meses desde la infección, usando <sup>99m</sup>Tc-glucoheptonato (<sup>99m</sup>Tc-GH). La gammagrafía se consideró anormal (signo de nefropatía) si existían áreas de hipocaptación, cicatrices corticales o si la función relativa de uno de los órganos era un 6% menor que el contralateral. Los niños sin antecedentes de infección y cuyas ecografías renales eran normales no se sometieron a exploración gammagráfica y se consideró que no tenían nefropatía.

Tras calcular el tamaño muestral aceptando un riesgo alfa del 5% y una potencia del 95%, se decidió elegir 40 casos suponiendo, como se desprende de estudios previos, que la concentración de IL-8 está por encima de 5 pg/ $\mu$ mol en el 31% de los controles<sup>(18)</sup> y suponiendo que el estudio debía ser capaz de tener una sensibilidad de al menos el 70%. Se emplearon 80 controles para conseguir una precisión del intervalo de confianza (IC) entre el 10 y el 11% suponiendo una frecuencia aproximada del 20% de cistografías positivas.

Con el programa estadístico SPSS® Base 12.0 para Windows® se realizó inicialmente un estudio descriptivo de las variables. La comparación de los resultados de ambos grupos se realizó con análisis de la varianza (ANOVA). La fuerza de la asociación para datos emparejados se ha estimado con la

**Tabla I. Edad y sexo en ambos grupos**

Grupo de estudio	N	Edad media	Desviación típica	Mínimo/máximo	Sexo (masculino/femenino)
Control	80	2,4756	2,99672	0,04/11,65	52,5/47,5%
Caso	40	2,2358	2,57363	0,02/11,27	50/50%
Total	120	2,3957	2,85401	0,02/11,65	51,7/48,3%



**Figura 1.** Distribución del grado de RVU en los casos.

razón de *odds* (OR) usando la prueba de Mantel-Haenszel. Se hizo una medición global de la calidad diagnóstica de la prueba para diagnóstico de RVU mediante la OR y la curva ROC. Las probabilidades de acierto se estimaron calculando la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo. El análisis se llevó a cabo por intención de diagnosticar y se consideró un nivel de significación  $p < 0,05$  en todas las pruebas.

## RESULTADOS

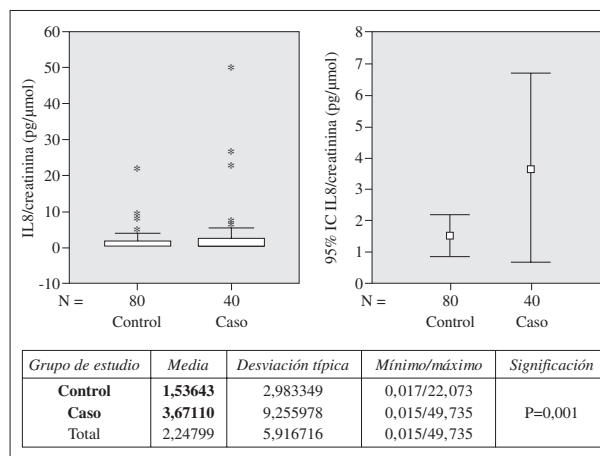
La población de estudio estaba constituida por 62 niños y 58 niñas, con una media de edad de 2,4 años (rango: 0,02-11,7 años). La distribución por edad y sexo en cada grupo se muestra en la tabla I. La indicación para la realización de la CUMS fue infección urinaria previa en 78 casos (65%), hallazgos prenatales en 24 (20%), diagnóstico postnatal de uropatía en 16 (13,4%) e historia familiar de malformaciones urinarias en dos (1,7%). Hubo antecedentes de ITU previa en 33 de los 40 casos (75%) y en 51 de 80 controles (63,75%). La distribución de los grados de reflujo en los casos se muestra en la figura 1.

Las concentraciones de creatinina urinaria no diferían entre los casos y los controles (medias de 3,94 y 3,89  $\mu\text{mol/ml}$ , respectivamente;  $p=0,997$ ). No se han observado diferencias significativas en cuanto a los niveles urinarios de IL-1 $\beta$ /creatinina e IL-6/creatinina entre los grupos; sin embargo, los niveles de IL-8/creatinina fueron significativamente más

**Tabla II. Concentraciones de interleuquinas en los grupos de estudio**

Grupos	IL-1 $\beta$ /creatinina (pg/ $\mu\text{mol}$ )	IL-6/creatinina (pg/ $\mu\text{mol}$ )	IL-8/creatinina (pg/ $\mu\text{mol}$ )
Controles	2,72 (0,02-50,7)	0,46 (0,02-13,1)	1,54 (0,02-22,1)
Casos	3,02 (0,02-52,4)	0,48 (0,02-7,17)	3,67 (0,02-49,7)
Total	2,82 (0,02-52,4)	0,47 (0,02-13,1)	2,25 (0,02-49,7)
Significación	$p=0,863$	$p=0,864$	$P=0,001$

IL: interleuquina; pg/ $\mu\text{mol}$ : picogramo/micromol.



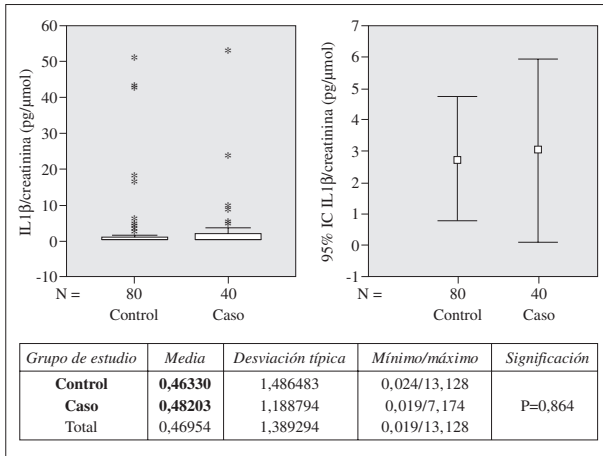
**Figura 2.** Distribución de los valores de interleuquina 8 en relación con la creatinina por grupos y sus diagramas de caja (IL8: interleuquina 8; IC: intervalo de confianza; pg: picogramos).

altos en los casos (media 3,67  $\text{pg}/\mu\text{mol}$ ; SD 9,2) que en los controles (media 1,54  $\text{pg}/\mu\text{mol}$ ; SD 3) ( $p=0,001$ ) (Tabla II).

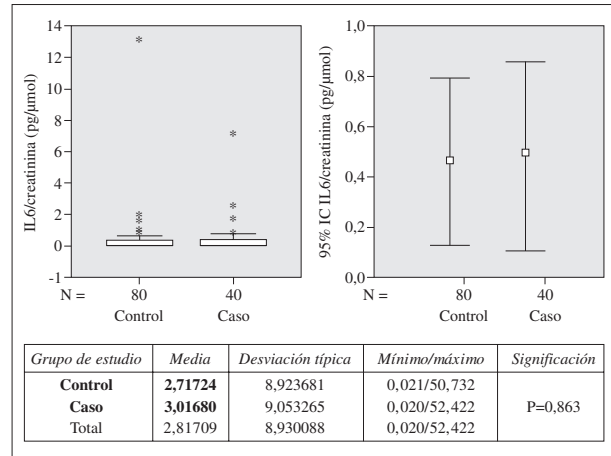
En las figuras 2 a 4 se muestran las gráficas de las distribuciones de los valores de las interleuquinas por grupos de estudio y los diagramas de caja.

Los valores más elevados de las tres interleuquinas se han visto en los niños de menor edad (Figura 5). Por tanto, la edad es un factor de confusión que se controla en este estudio al hacer una selección de los controles con emparejamientos por edad.

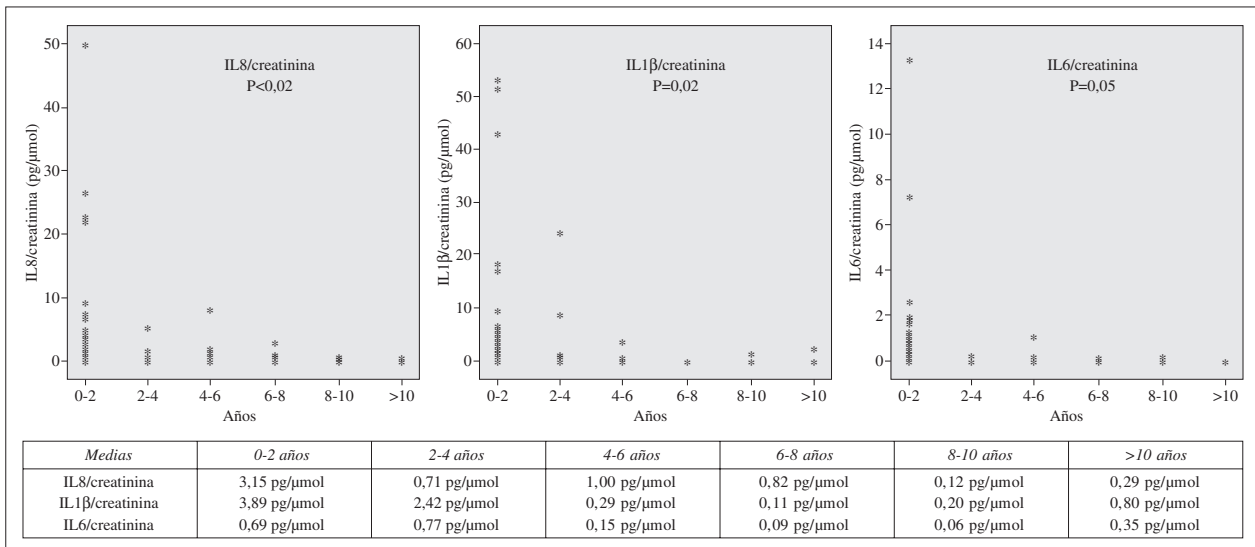
No hemos encontrado relación estadísticamente significativa en cuanto a los niveles de interleuquinas y la existencia de malformaciones renales o alteraciones gammagráficas. El recuento de proteínas en orina también fue similar en todos



**Figura 3.** Distribución de los valores de interleuquina 1β en relación a la creatinina por grupos y sus diagramas de caja (IL1β: interleuquina 1β; IC: intervalo de confianza; pg: picogramos).



**Figura 4.** Distribución de los valores de interleuquina 6 en relación a la creatinina por grupos y sus diagramas de caja (IL6: interleuquina 6; IC: intervalo de confianza; pg: picogramos).



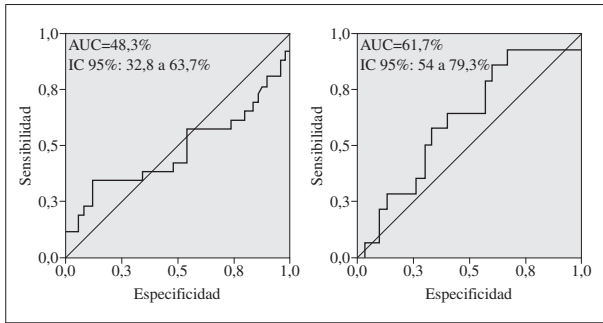
**Figura 5.** Distribución de los niveles urinarios de interleuquinas por grupos de edad (IL8: interleuquina 8; IL1β: interleuquina 1β; IL6: interleuquina 6; pg/μmol: picogramos/micromol)

los pacientes (media 0,16 g/L; SD 0,2). Se han encontrado, en cambio, valores más altos de IL-8/creatinina en los sujetos con alteraciones ecográficas que en los que no las presentaban (media de 4,1 pg/μmol frente a 1,25 pg/μmol; p<0,02). En los valores de IL-1β y la IL-6 no se ha encontrado este comportamiento.

Al analizar la fuerza de asociación para datos emparejados, si comparamos los grupos de estudio respecto a la presencia de concentraciones urinarias  $\geq 5$  pg/μmol de IL-8/creatinina, obtenemos una OR de 2,65, aunque la prueba de tendencia de Mantel Haenszel no es significativa ( $X_{MH}=1,56$ ; p=0,12). Esta prueba sí se hace significativa cuando se compara la existencia de un reflujo de bajo grado y alto grado con respecto a la presencia de niveles de IL-8/creatinina por

encima de ese punto de corte ( $\geq 5$  pg/μmol) (OR=5,57; IC 95%: 1,51 a 20,60) ( $X_{MH}=2,80$ ; p=0,005). Hemos considerado RVU de alto grado la presencia en algún sistema renal de un reflujo grado III o mayor. Estos datos nos indican que se multiplica por casi 6 el riesgo de presentar reflujo de alto grado cuando las cifras IL-8/creatinina se encuentran por encima de  $\geq 5$  pg/μmol.

En la medición global de la calidad diagnóstica de los niveles urinarios de IL-8/creatinina para RVU hemos separado a los niños por edades. En los menores de dos años, obtuvimos una OR de 2,74 (IC 95% OR: 2,4 a 3,3) y una curva ROC que se muestra en la figura 6A. La estimación no paramétrica del área bajo la curva es AUC=0,483 (IC 95%: 0,328 a 0,637). La relación entre los aciertos y los fallos de la prueba es de 2,74.



**Figura 6.** Curva ROC para los valores de interleuquina 8/creatinina en el diagnóstico del RVU. A) Para menores de dos años. B) Para mayores de dos años (AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza).

En el estudio de la validez interna, hemos obtenido, para un punto de corte  $\geq 5$  pg/ $\mu$ mol, los siguientes resultados: sensibilidad (Se) del 19,2% (IC 95% Se: 6,6 a 39,4%), especificidad (Sp) del 92% (IC 95% Sp: 80,8 a 97,8%), valor predictivo positivo (PVp) del 55,6% (IC 95% PVp: 21,2 a 86,3%) y valor predictivo negativo (PVn) del 68,7% (IC 95% PVn: 56,2 a 79,4%). De estos datos se desprende que la prueba da resultados positivos sólo en el 19,2% de los reflujos, pero da resultados negativos en el 92% de los niños sin reflujo. La probabilidad que tiene la prueba de acertar viene dada por el valor predictivo total (PV<sub>G</sub>), que es del 67,1% (IC 95% PV<sub>G</sub>: 55,4 a 77,5%). Para los niños mayores de dos años hemos obtenido una OR de 2,45 (IC 95% OR: 1,9 a 3) y una curva ROC que se muestra en la figura 6B. Aquí hemos propuesto como patológico un punto de corte de  $\geq 1$  pg/ $\mu$ mol de IL-8/creatinina. El estudio de validez interna en este supuesto es: Se del 21,4% (IC 95% Se: 4,7 a 50,8%), Sp del 90% (IC 95% Sp: 73,5 a 97,9%), PVp del 50% (IC 95% PVp: 11,8 a 88,2%) y PVn del 71% (IC 95% PVn: 54,1 a 84,6%). El PV<sub>G</sub> fue del 68,2% (IC 95% PV<sub>G</sub>: 52,4 a 81,4%).

En cuanto a costes en nuestro centro, el valor que se imputa a la CUMS es de 174,84 € y el de la determinación de interleuquinas en orina es de 33,6 €.

## DISCUSIÓN

Las citoquinas son un grupo de pequeños péptidos que regulan la respuesta inmune e inflamatoria *in vivo*<sup>(19)</sup>. La IL-6 aparece pronto en el proceso inflamatorio y se sintetiza en varias células (macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales del túbulo renal)<sup>(22)</sup>; es responsable de la reacción inflamatoria aguda e induce la activación y diferenciación de las células B y T<sup>(22)</sup>. La IL-8 se sintetiza en las mismas células inducida por lipopolisacáridos, factor de necrosis tumoral y otras interleuquinas<sup>(1,23)</sup>. La IL-6, IL-1 $\beta$ , y el factor de necrosis tumoral estimulan la expresión y secreción de IL-8 por parte de las células renales mesangiales y las células epiteliales corticales cuando hay un daño inmunológico glomerular y este, a su vez, provoca el reclutamiento

de polimorfonucleares en el glomérulo al ser el más potente factor quimiotáctico de los neutrófilos<sup>(24-26,28)</sup>. Se ha demostrado que los neutrófilos producen fibrosis y cicatrices renales en los animales de experimentación<sup>(27)</sup> y se cree que la IL-8 está implicada en la iniciación de este daño renal también en pacientes con PN<sup>(13,17,19)</sup>. Se ha demostrado un déficit de receptores de IL-8 en la superficie de los neutrófilos (CXCR1 y CXCR2) en personas con infecciones recurrentes del tracto urinario, lo que sugiere una mayor susceptibilidad a las ITU cuando existe esta anómala expresión<sup>(29-31)</sup>.

La IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 apenas son detectables en la orina de sujetos sanos<sup>(19)</sup>, por eso se ha pensado que la presencia de ciertas concentraciones urinarias pueden ser indicadores de inflamación. Se ha documentado un incremento significativo en los niveles urinarios de IL-8 en adultos afectados de PN, seis a diez veces mayor que en las glomerulonefritis (GN), concluyendo que es mayor su producción en los procesos inflamatorios sépticos que en los asépticos<sup>(16)</sup>. Los niveles más altos de IL-8 se han visto en personas de avanzada edad con PN y todavía más en los que asocian nefrolitiasis. Se ha documentado también un incremento en el 98% de los niños con PN, con una concentración media de esta interleuquina de 188 pg/ $\mu$ mol, siendo indetectable en sanos<sup>(17)</sup>. Otro trabajo realizado en niños con PN, excluyendo aquellos casos con RVU y malformaciones urinarias, han demostrado una elevación discreta de los niveles de IL-1 $\beta$  y de IL-6 y muy marcada de IL-8 en relación con los controles sanos, con un descenso rápido tras el tratamiento antibiótico<sup>(10)</sup>.

Estudios recientes han demostrado, además, que aparece una elevación de la concentración urinaria de IL-6 e IL-8 en niños con RVU independientemente de si han sufrido una infección del trato urinario o no, sobre todo en los niños que además tienen cicatrices renales. Se ha propuesto como punto de corte una concentración  $\geq 5$  pg/ $\mu$ mol de IL-8/creatinina en orina como un posible método de *screening* para detectar el RVU<sup>(18,19)</sup>. Estos autores piensan que el reflujo produce un proceso inflamatorio local mantenido y están en contra de la idea de que la orina estéril no daña el riñón.

Se viene manifestando la necesidad de hallar un biomarcador que pueda ser detectado tempranamente en casos subclínicos de enfermedad y que además pueda ser usado como indicador de la respuesta al tratamiento. La orina es una muestra biológica que tiene la ventaja de poderse obtener fácilmente con métodos no cruentos y cuyas moléculas se mantienen estables incluso tras varios meses de congelación. Sin embargo, está sometida a variaciones respecto a su concentración y pH que requieren una adecuada compensación. La creatinina urinaria se emplea normalmente para corregir la concentración de otros metabolitos ya que su excreción permanece relativamente constante para cada sujeto.

Galanakis E et al<sup>(18)</sup> han sugerido que la medición de concentraciones de IL-8/creatinina en orina puede ser un adecuado método de *screening* para el RVU en niños menores de dos años, pero se desconocía el comportamiento durante

el resto de la infancia. Tampoco se habían valorado posibles factores de confusión como podrían ser el sexo, la edad, el grado y bilateralidad del reflujo, la existencia de nefropatía o la coexistencia de otros procesos inflamatorios. Gokce I et al<sup>(19)</sup>, por su parte, afirman que el posible marcador de reflujo es la IL-6 y no la IL-8; esta última se interpreta como marcador sólo de cicatrices renales. En nuestro estudio no hemos encontrado utilidad en la determinación de los niveles de IL-1β e IL-6 para el diagnóstico del RVU, en cambio, los niveles urinarios de IL-8/creatinina se han mostrado elevados en niños con RVU, sobre todo en los que presentan reflujo de alto grado, incluso en ausencia de infecciones del tracto urinario e independientemente de la existencia o no de nefropatía. La media de las concentraciones de IL-8/creatinina que hemos encontrado en nuestros pacientes con reflujo (3,67 pg/μmol) están muy por debajo de las reportadas en el trabajo de Galanakis E et al<sup>(18)</sup> (40,5 pg/μmol). La justificación podría encontrarse en la edad de nuestros pacientes (de 0 a 14 años) y el hecho de haber demostrado que las concentraciones urinarias de interleuquinas se van reduciendo a medida que aumenta la edad.

En el diagnóstico del RVU, no hemos obtenido una sensibilidad satisfactoria para los valores de IL-8. La significación estadística sería mayor si se compararan niños realmente sanos con enfermos, en lugar de plantear el estudio con “intención de diagnosticar” donde todos los sujetos son sospechosos de presentar reflujo y por eso se les ha indicado la CUMS (antecedentes de infección urinaria previa, hallazgo de ectasia renal, historia prenatal sugestiva, etc.). La prueba da resultados positivos sólo en el 19,2% de niños menores de dos años para un punto de corte de 5 pg/μmol y 21,4% de mayores de dos años para un punto de corte de 1 pg/μmol, con lo que parece que no deba emplearse para el cribado de la enfermedad. Por el contrario, es muy específica y habrá reflujo en un bajo porcentaje de los casos cuando la prueba sea negativa. Encontramos utilidad en aquellas situaciones en las que se solicita una CUMS por los antecedentes, ya que podría desestimarse su realización si los niveles de IL-8/creatinina estuvieran por debajo de los puntos de corte propuestos según la edad, ya que la probabilidad de que encontremos reflujo estará solo entre un 8 y un 10%. Esto lo conseguimos con una prueba no invasiva y poco costosa (33,6 € frente a 174,84 € que cuesta la CUMS). La cuestión última es si podemos o no permitirnos este porcentaje de pérdidas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kuroda S, Puri P. Lack of association of IL8 gene polymorphisms with familial vesico-ureteral reflux. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23: 441-45.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999; 103: 843-52.
- Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol*. 1973; 1: 132-41.
- Chertin B, Farkas A, Puri P. Epidermal Growth Factor and Monocyte Chemotactic Peptide-1 Expression in Reflux Nephropathy. *Eur Urol*. 2003; 44: 144-9.
- Rushton GH (2004). Vesicoureteral reflux and scarring. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; p. 1027-48.
- Rollerston GL, Maling TMJ, Hodson CJ. Intra-renal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child*. 1974; 49: 531-9.
- Vallee JP, Vallee MD, Geenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology*. 1999; 53: 812-5.
- Jutley RS, Youngson GG, Eremin O, Nina GK. Serum cytokine profile in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16: 64-8.
- Gürğöze MK, Akarsu S, Yilmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Çiftçi I, et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1445-8.
- Kassir K, Vargas-Shiraishi O, Zaldívar F, Berman M, Singh J, Arrieta A. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: Potential therapeutic impact. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8 (6): 1060-3.
- Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006; 36: 276-82.
- Sheu JN, Chen MC, Chen SM, Chen SL, Chiou SY, Lue KH. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol*. 2009; 43 (2): 133-7.
- Sheu JN, Chen SM, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (10): 885-90.
- Rao WH, Evans GS, Finn A. The significance of interleukin 8 in urine. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 256-62.
- Sheu JN, Chen MC, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12 (5): 487-93.
- 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*. 1997; 12: 2557-61.
- 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*. 1994; 8: 280-4.
- Galanakis E, Bitsori M, Dimitriou H, Giannakopoulou C, Karkavitsas NS, Kalmanti M. Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants. *Pediatrics*. 2006; 117 (5): 863-7.
- Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 905-12.
- Haraoka M, Senoh K, Ogata N, Furukawa M, Matsumoto T, Kumazawa J. Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal sparring and/or vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1996; 155: 678-80.
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesi-

- coureteral reflux. International Reflux Study of Children. *Pediatr Radiol.* 1985; 15: 105-9.
22. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol.* 1998; 16: 249-84.
  23. Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol.* 1995; 17: 103-8.
  24. Ziesche R, Roth M, Papakonstantinou E, Nauck M, Hörl WH, Kashgarian M. A granulocyte inhibitory protein overexpressed in chronic renal disease regulates expression of interleukin 6 and interleukin 8. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 301-5.
  25. Brown Z, Strieter RM, Chensue SW, Ceska M, Lindley I, Neild GH, et al. Cytokine-activated human mesangial cells generate the neutrophil chemoattractant, interleukin 8. *Kidney Int.* 1991; 40: 86-90.
  26. Peveri P, Watz A, Dewald B, Baggiolini M. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *J Exp Med.* 1988; 167: 1547-59.
  27. Shimamura T. Mechanisms of renal tissue destruction in experimental acute pyelonephritis. *Exp Mol Pathol.* 1981; 34: 34-42.
  28. Wada T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Naito T, et al. Detection of urinary interleukin-8 in glomerular diseases. *Kidney Int.* 1994; 46 (2): 455-60.
  29. Hang L, Freundés B, Godaly G, Svanborg C. Interleukin-8 receptor Knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis. *J Infect Dis.* 2000; 182: 1738-48.
  30. Freundés B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Svanborg C. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis.* 2001; 183 (Suppl 1): S56-60.
  31. Smithson A, Sarrias MR, Barceló J, Suárez B, Horcajada JP, Soto SM, et al. Expression of interleukin-8 receptors ((CXCR1 and CXCR2) in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12: 1358-63.