

## Flashes novedosos en pediatria

### Nuevos marcadores de daño renal infantil ¿Mejora la NGAL nuestra práctica diaria?

**Pedro Arango Sancho**

Servicio de Pediatría. Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

*A mi maestro, el Dr. Víctor Manuel García Nieto*

#### Introducción

A lo largo de la historia, desde la uroscopia ya utilizada en el antiguo Egipto y Babilonia (figuras 1 y 2), pasando por la detección del olor de la orina tras la ingestión de espárragos o el cambio en la coloración de la misma tras la ingesta de trementina (S. XIX), hasta llegar a los modernos biomarcadores séricos y urinarios, la búsqueda de un marcador universal (reproducible, mínimamente invasivo, cómodo, accesible, económico y no modificado por factores externos) para detectar de manera precisa el daño y la función renal en diferentes situaciones, ha sido incesante. Esto cobra mayor importancia si cabe en la infancia, donde la mínima invasividad se convierte en parte fundamental del asunto.

Estos biomarcadores han sido desarrollados con el fin de adelantarse a los ya existentes en cuanto a la prevención y el diagnóstico del daño renal agudo, siendo capaces en algunos casos de localizarlo (intersticio, vascular, tubular proximal, distal...), tipificarlo (prerenal, renal, postrenal, crónico) y/o determinar su etiología.

Además, pueden ayudarnos a diferenciar diversas patologías renales (glomerulonefritis, nefritis intersticial o infección urinaria), predecir las complicaciones de las mismas, monitorizar la respuesta al tratamiento o acelerar el proceso de desarrollo de fármacos.

La necesidad de alcanzar estos objetivos y mejorar los biomarcadores ya existentes llevó a la Sociedad Americana de Nefrología en 2005 a señalar como máxima prioridad la investigación de marcadores de detección precoz de daño renal agudo.

Gracias en parte a este movimiento, se



Figura 2. Médico del siglo XVII examinando la orina de un paciente



Figura 1. Uroscopia. Gerardus Cremonensis "Recueil des Traités de Médecine", 1250

ha invertido y avanzado en el desarrollo de varios marcadores en la última década [microalbuminuria, NAG (N-acetil-glucosaminidasa), L-FABP (proteína de tipo hepático transportadora de ácidos grasos), cistatina C, KIM-1 (molécula de daño renal 1), calprotectina urinaria...], que por uno u otro motivo no han cumplido las expectativas generadas o presentaron limitaciones en su aplicación en la edad pediátrica. En el último lustro se ha desarrollado especialmente un biomarcador prometedor, que ha presentado mejores resultados en la edad pediátrica, la NGAL (lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos).

NGAL. Utilidad práctica. ¿El mejor marcador de daño renal agudo?

La NGAL es una proteína (25 kDa) miembro de la familia de las lipocalinas también conocida como lipocalina-2 o siderocalina.

Ésta es sintetizada y segregada a la orina por parte de las células tubulares renales de la porción ascendente gruesa del asa de Henle y los túbulos colectores<sup>1</sup>, siendo una de las proteínas más precozmente inducidas en el riñón en relación al daño renal agudo isquémico o nefrotóxico<sup>1-3</sup>.

Ha sido estudiado el aumento de sus niveles en la insuficiencia renal aguda (IRA), produciéndose éste hasta 24-48 horas antes del de la creatinina (figura 3)<sup>4</sup> dentro de diversos escenarios clínicos (sepsis, síndrome hemolítico urémico (SHU), síndrome cardiorenal, cirugía cardíaca, trasplante renal o nefropatía por contraste) siendo superior como marcador precoz al compararlo con otros ya conocidos (figura 4).

En estas situaciones puede acumularse en altas concentraciones en la orina, túbulos corticales y sangre, siendo sus niveles en

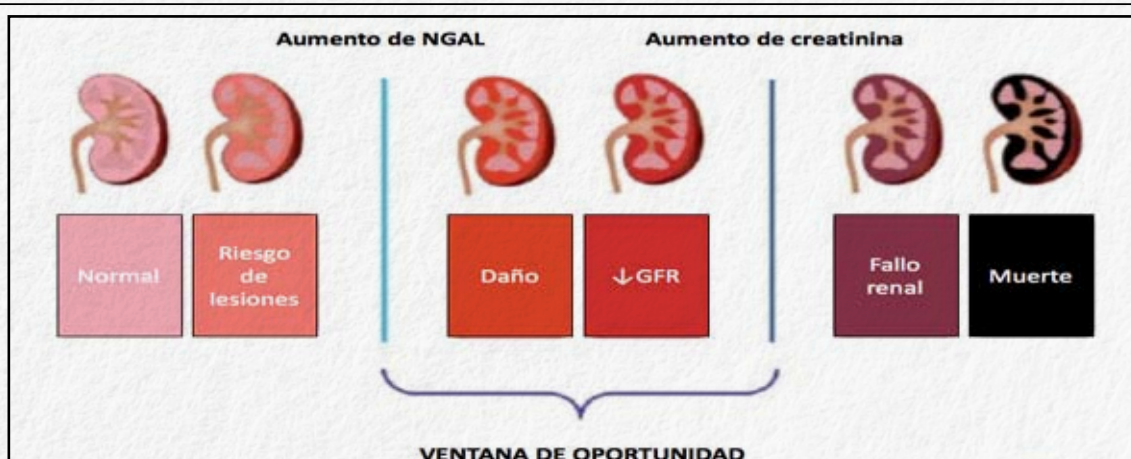


Figura 3. NGAL y creatinina en la IRA. Modificado de la referencia 4

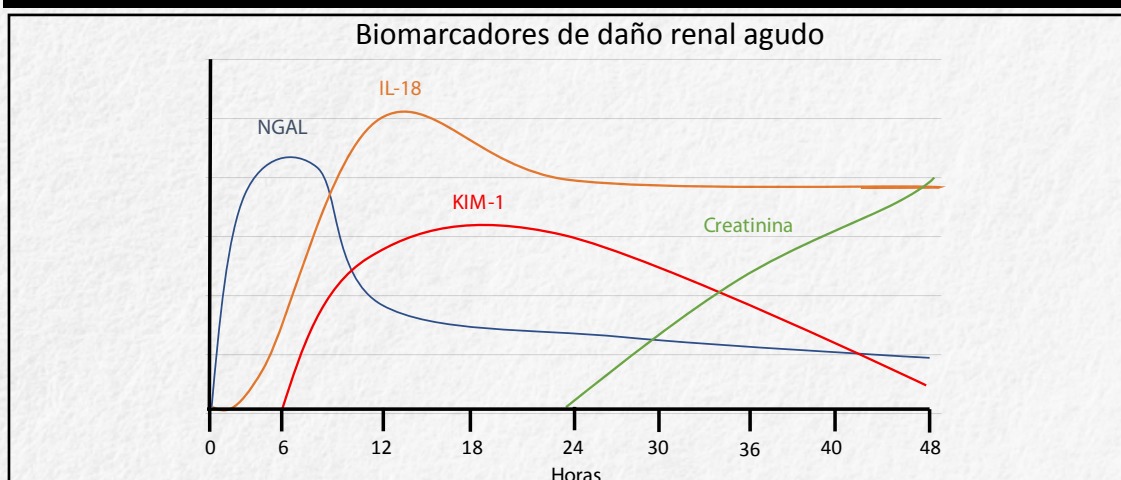


Figura 4. Tiempo de elevación de los biomarcadores de daño renal agudo. NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos), IL-18 (Interleucina-18), KIM-1 (molécula de daño renal-1) y creatinina

orina los que han demostrado servir como predictor muy sensible y fiable de mortalidad en la IRA infantil<sup>5</sup> (mejor incluso que el estadio pRIFLE, el GFR o la creatinina) aunque menos consistentemente como predictor de los requerimientos de diálisis y días de estancia hospitalaria<sup>6</sup>.

Del mismo modo, también ha demostrado su utilidad en la enfermedad renal crónica (ERC), al ser comparado con KIM-1 y NAG, de tal modo que ha mostrado ser el que más correlaciona el aumento de sus niveles ( $p > 0,001$ ) con los cinco estadios de ERC. Fue el único marcador cuyo aumento demostró estar independientemente asociado a la progresión de la ERC, insuficiencia renal terminal o muerte en pacientes sin tratamiento sustitutivo en el momento del estudio (RR 1,01;  $p = 0,004$ )<sup>7</sup>.

Por su parte, en el caso del trasplante renal es capaz de predecir el rechazo agudo y la necesidad de terapia sustitutiva cuando se determina en el primer día tras la intervención<sup>8</sup>.

## ¿Y en nuestro día a día en pediatría?

Quizás cobra más interés en pediatría su aplicación a la práctica diaria habitual en patología nefrológica más frecuente como infecciones de vías urinarias, síndrome nefrótico, reflujo vesicoureteral, malformaciones, hipercalcemia o nefropatía diabética.

De hecho, ha sido demostrada su implicación en la defensa primaria de la infección de vías urinarias (IVU) en modelos animales<sup>9</sup> actuando como proteína bacteriostática mediante su unión con la enterocelina (Ent) en las células  $\alpha$ -intercaladas.

Este hallazgo ha sido posteriormente apoyado por estudios que determinan como los niveles urinarios de NGAL resultan significativamente más bajos en pacientes con infecciones del tracto urinario respecto a los controles<sup>10</sup>, postulándose que la predisposición que presentan algunos pacientes a las infecciones de orina pueda estar en relación a un déficit relativo local de la producción de NGAL urinaria. En este caso, como en otros trabajos observados, sin embargo, utilizan los valores absolutos de NGAL recogidos en la primera orina de

la mañana y no como índice respecto a la creatinina.

Ha sido estudiada su utilidad como cribado de infección urinaria utilizando sus niveles séricos (sNGAL) y urinarios (uNGAL), obteniendo puntos de corte en las curvas ROC de 65,25 ng/ml y de 5,75 ng/ml, respectivamente<sup>11</sup> en los pacientes con diagnóstico de IVU.

Esta defensa primaria "medular" apoyaría los resultados obtenidos por nuestro grupo al estudiar la alteración en la capacidad de concentración urinaria máxima tras estímulo con desmopresina en pacientes con infección de vías urinarias como marcador precoz de afectación en la vía urinaria superior<sup>12</sup>.

En lo que respecta a las malformaciones, ha sido estudiada su utilidad en la hidronefrosis prenatal, donde se observó una correlación positiva entre los niveles del cociente uNGAL/Cr en los pacientes que presentaron hidronefrosis severa ( $p < 0,05$ ), con un punto de corte óptimo de 0,16 ng/mg de creatinina (sensibilidad 58%, especificidad 75%)<sup>13</sup>.

Recientemente se aplicó a casos de reflujo vesicoureteral (RVU)<sup>14</sup>, en comparación con otros marcadores de daño renal como la KIM-1 y la L-FABP, siendo en este caso el nivel del índice urinario NGAL/Cr el único parámetro que se mostró útil ( $p > 0,001$ ) como predictor de cicatrices renales, hecho que ya habían demostrado previamente Ichino y colaboradores<sup>15</sup>.

Del mismo modo, en lo que respecta a la nefropatía obstructiva ha sido estudiada una cohorte de pacientes con hidronefrosis obstructiva congénita secundaria a estenosis de la unión pieloureteral<sup>16</sup>, detectándose una asociación positiva entre los niveles de NGAL urinaria y KIM-1 y la severidad de la obstrucción, constatándose además la disminución de dichos niveles tras la cirugía<sup>17</sup>. En esta última situación se han mostrado superiores marcadores como la MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1) o la IP-10 (proteína 10 inducida por interferón gamma)<sup>18</sup>.

También ha sido estudiada la relación de sus niveles en otras entidades como la hipercalcemia y nefrolitiasis, demostrándose como un marcador útil para determinar el

daño tubular renal en estas entidades<sup>19</sup>. Así mismo identifica este daño de manera muy precoz en la nefropatía diabética<sup>20</sup> (junto a la cistatina C), incluso antes de la aparición de microalbuminuria y en el síndrome nefrótico idiopático infantil<sup>21</sup> corticodependiente (SNCD) y corticorresistente (SNCR) con diferentes diagnósticos histológicos (glomerulonefritis de cambios mínimos (64%), membranosa, mesangioproliferativa, membranoproliferativa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria), mostrándose un aumento significativo en los niveles de sNGAL ( $p > 0,01$ ) y uNGAL/Cr ( $p = 0,02$ ) en estos niños respecto al grupo control en probable relación al daño asociado con la proteinuria recurrente/persistente (fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular) que aparece en las glomerulopatías primarias y que juega un rol crucial en la patogénesis de la ERC de estos pacientes.

En este caso, además, se observaron valores significativamente más elevados en niños con SNCR respecto a aquellos con SNCD.

## Comentarios

El conocimiento sobre los nuevos biomarcadores de daño renal ha sufrido un avance llamativo en la última década debido al auge de los trabajos de investigación al respecto, lo que nos ha ayudado a pulir en profundidad la aplicación práctica de muchos de ellos.

Sobre todos destaca la NGAL, que ha demostrado ser el más fiable y precoz en la detección del daño renal agudo tanto infantil como del adulto, lo que nos da una importante ventaja en cuanto al diagnóstico precoz y a la prevención de las complicaciones derivadas de una actuación tardía.

De hecho, y a pesar de su precio (6,13 €/prueba, superior al de la creatinina), ya hay trabajos de costo-efectividad<sup>22</sup> que demuestran como la determinación de uNGAL en pacientes con IRA en los servicios de urgencias reduce costes al evitar demoras en el diagnóstico y la realización de test innecesarios o con altas tasas de falsos positivos (como la creatinina).

Su utilidad se ha documentado ampliamente en varias enfermedades renales

con niveles de uNGAL que han llegado a determinarse en algunos estudios incluso en prematuros extremos con peso entre 500-1500 gr<sup>23</sup>, observando una correlación significativa tanto con el peso como con la edad gestacional.

Se presenta un futuro prometedor para este marcador debido a su posible aplicación a la patología nefrológica presente en la práctica diaria de pediatras y nefrólogos Infantiles, aunque sean necesarios más trabajos al respecto para sentar unas bases sólidas.

Es llamativo, por otra parte, que a pesar de los numerosos estudios presentes en la literatura sobre un marcador como la NGAL tan relacionado con la medula renal, no encontramos referencias comparativas de éste con la capacidad de concentración urinaria máxima, marcador que ha demostrado alterarse más precozmente que la microalbuminuria y por supuesto que la creatinina, al inicio de la ERC<sup>24</sup>.

La NGAL sigue sin ser el mejor marcador disponible en nefrología infantil, pero nos vamos acercando.

## Bibliografía

1. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543
2. Sterling M, Al-Ismaili Z, McMahon KR, Piccioni M, Pizzi M, Mottes T et al. Urine biomarkers of acute kidney injury in noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017 Apr 18. doi: 10.1002/pbc.26538.
3. McMahon KR, Rod Rassekh S, Schultz KR, Pinski M, Blydt-Hansen T, Mammen C et al. Design and Methods of the Pan-Canadian Applying Biomarkers to Minimize Long-Term Effects of Childhood/Adolescent Cancer Treatment (ABLE) Nephrotoxicity Study: A Prospective Observational Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis* 2017; 4: 2054358117690338
4. Ala Ali. Disponible en: <https://es.slideshare.net/alanephro/ngal-in-aki>
5. Westhoff JH, Seibert FS, Waldherr S, Bauer F, Tönshoff B, Fichtner A, Westhoff TH. Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury. *Eur J Pediatr* 2017; 176:745-755

6. Mishra OP, Rai AK, Srivastava P, Pandey K, Abhinay A, Prasad R et al. Predictive ability of urinary biomarkers for outcome in children with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:521-527
7. Lobato GR, Lobato MR, Thomé FS, Veronese FV. Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl-b-D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression an adverse outcomes. *Braz J Med Biol Res* 2007; 50:e6106
8. Elemenko AA, Minbolatova NM, Kaabak MM, Babenko NN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (u-NGAL) in the assessment of renal function in patient after kidney allotransplantation. *Anesteziol Reanimatol* 2014; 59:10-15
9. Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott Kai M, Forster C, Deng R. -intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest* 2014; 124: 5521
10. Forster CS, Johnson K, Patel V, Wax R, Rodig N, Barasch J et al. Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:1077-1080
11. Kim BH, Yu N, Kim HR, Yun KW, Lim IS, Kim TH, Lee MK. Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children. *Ann Lab Med* 2014; 34:354-359
12. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Fernández Sotoca J. Usefulness of basic renal function tests in decision-making in children with loss of renal parenchyma and/or dilation of the urinary tract. *Nefrología* 2016; 36: 221-231
13. Noyan A, Parmaksiz G, Dursun H, Serin Ezer S, Anarat R, Cengiz N. Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2015 11:249. e1-6
14. Parmaksiz G, Noyan A, Dursun H, Ince E, Anarat R. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:97-103
15. Ichino M, Mamoru K, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010; 183:2001-2007
16. 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 26:579-586
17. 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; 190:1462-1467
18. Karakus S, Oktar T, Kucukgergin C, Kalelioglu I, Seckin S, Atar A et al. Urinary IP-10, MCP-1, NGAL, cistatina-C, and KIM-1 levels in prenatally diagnose unilateral hydronephrosis: The search for an ideal biomarker. *Urology* 2016; 87:185-192
19. Kandur Y, Gonen S, Fidan K, Soylemezoglu O. Evaluation of urinary KIM-1, NGAL, and IL-18 levels in determining early renal injury in pediatric cases with hypercalciuria and/or renal calculi. *Clin Nephrol* 2016; 86:62-69
20. Yürük Yildirim Z, Nayir A, Yilmaz A, Gedikbasi A, Bundak R. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Sign of Diabetic Kidney Injury in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7:274-279
21. Benias B, Zajaczkowska M, Borezecka H, Sikora P, Wieczorkiewicz-Plaza A, Wilczynska B. Early markers of tubulointestinal fibrosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1746
22. Parikh A, Rizzo JA, Canetta P, Forster C, Sise M, Maarouf O et al. Does NGAL reduce costs? A cost analysis of urine NGAL (uNGAL) & serum creatinine (sCr) for acute kidney injury (AKI) diagnosis. *PLoS ONE* 2017; 12: e0178091
23. Lavery AP, Meinzen-Derr JK, Anderson E, Ma Q, Bennett MR, Devarajan P, Schibler KR. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatric Res* 2008; 64:423-428
24. García Nieto VM, Fortich F, Luis Yanes MI, Tripodi C, Arango Sancho P. Water renal management is altered more frequently than albuminuria in children in the G1 stage of the 2012 KDIGO guidelines. *Nefrología* 2015; 35:66-71

