

## Estudio clínico sobre la utilidad de la concentración plasmática de dimetilarginina simétrica y cistatina c en el diagnóstico temprano de enfermedad renal crónica canina

La enfermedad renal crónica (ERC) es una afección común en pequeños animales, especialmente en regiones con alta incidencia de enfermedades infecciosas como la leishmaniosis. Los biomarcadores tradicionales, principalmente creatinina y urea, no detectan la ERC en sus primeras etapas, lo que subraya la necesidad de identificar marcadores más tempranos que reflejen el daño renal en segmentos específicos de la nefrona. Este estudio se propuso analizar los niveles sanguíneos de dimetilarginina simétrica y cistatina C en diversos estadios de ERC en perros con leishmaniosis.

Se incluyeron 72 perros con leishmaniosis, clasificados según Leishvet, se compararon con un grupo control formado por 37 perros sanos y se realizaron análisis completos de sangre. Los resultados de hematología y bioquímica sanguínea coincidieron con hallazgos previos descritos en leishmaniosis canina. la concentración plasmática de dimetilarginina simétrica y de cistatina C mostraron capacidad para diagnosticar ERC en estadios tempranos de la enfermedad (LI y LIIa), antes de la aparición de azoemia o proteinuria.

Caldera Burguillos J.<sup>1</sup>  
Sánchez Raposo M.<sup>1</sup>  
Fortes Díaz J.<sup>1</sup>  
Martínez Zafra C.<sup>1</sup>  
Durán Galea Á.<sup>1</sup>  
Ruíz Tapia P.<sup>2</sup>  
Barrera Chacón R.<sup>2</sup>

1. Hospital Clínico Universidad De Extremadura  
2. Departamento De Medicina Animal Universidad Extremadura

### Objetivo del trabajo

La función renal es esencial para el equilibrio del organismo, ya que los riñones desempeñan un papel fundamental en la eliminación de desechos metabólicos, regulación del equilibrio hidroelectrico y otras funciones vitales<sup>1,2</sup>.

El glomérulo es una estructura clave en la función renal, ya que filtra la sangre y permite que se forme un ultrafiltrado de plasma, que es la base para la formación de la orina.

Esta filtración es altamente selectiva y permite que las sustancias de desecho sean eliminadas, mientras que las proteínas y las células sanguíneas se mantienen en la sangre debido a la barrera de filtración glomerular<sup>2,3</sup>.

Los túbulos renales son responsables de la reabsorción y secreción de diversas sustancias, ajustando así la composición final de la orina<sup>4</sup>.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un trastorno caracterizado por daño estructural y/o funcional en los riñones durante al menos tres meses. Es común en perros y gatos debido a numerosas causas, como enfermedades infecciosas, inmunológicas, metabólicas y tóxicas<sup>5,6</sup>.

Suele ser irreversible y asintomática en etapas iniciales. Su detección y seguimiento son fundamentales para brindar el tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida del paciente<sup>5</sup>.

En el diagnóstico se utiliza, principalmente, la concentración de

creatinina (Cr) y urea en sangre, que reflejan la función renal. La relación proteína/creatinina en la orina (UP/C) se utiliza para evaluar la proteinuria<sup>7</sup>.

Se ha descrito que la cistatina C (pCistC) y la dimetilarginina simétrica (SDMA) plasmáticas son biomarcadores más sensibles para detectar la ERC en etapas tempranas.

Sin embargo, ninguno de ellos es definitivo, y su interpretación puede verse influenciada por diversos factores<sup>8</sup>.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la utilidad de biomarcadores renales de laboratorio de reciente uso en medicina veterinaria para el diagnóstico temprano de ERC en perros con leishmaniosis canina (LCan), con

el propósito de mejorar su detección, contribuyendo a un diagnóstico más precoz de esta enfermedad.

### Material y métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo en 109 perros de diferentes razas, edades y sexos. No implicó experimentación animal y fue aprobado por el correspondiente Comité de Ética.

Los perros se dividieron en dos grupos:

- Control (GC): 37 perros sanos que acudieron al hospital para revisiones rutinarias. Cumplieron con criterios que garantizaron su salud y presentaron resultados negativos en pruebas de LCan.

- Problema: 72 perros diagnosticados de LCan en fases iniciales. Se subdividió en tres subgrupos siguiendo las pautas de la guía LeishVet: LI (Cr < 1,4 mg/dl; UP/C < 0,2), LIIa (Cr < 1,4 mg/dl; UP/C < 0,2) y LIIb (Cr < 1,4 mg/dl; UP/C = 0,2-0,5).

Se recogieron muestras de sangre y de orina durante el proceso diagnóstico, y se realizaron pruebas de LCan mediante inmunocromatografía.

Para confirmar el diagnóstico, se empleó un test multidiagnóstico (Multileish®) que evaluó la carga parasitaria y la respuesta inmunitaria.

En el análisis de sangre se incluyó hematología y bioquímica plasmática (concentración de proteínas totales, albúmina, globulinas, urea, Cr, calcio, fósforo y colesterol).

En la orina (obtenida mediante cistocentesis ecoguiada) se hizo un estudio con tiras de orina (laboratorio), densidad (refractometría), sedimento urinario (microscopía óptica), cultivos y se calculó el UP/C.

El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistic, versión 27.

Se aplicaron pruebas de normalidad y pruebas no paramétricas cuando fue necesario.

Se llevó a cabo un estudio de correlación utilizando el coeficiente de Spearman y se calcularon los puntos de corte óptimos de los biomarcadores renales para detectar ERC mediante curvas ROC.

### Resultados

Los perros con LCan desarrollaron anemia progresiva, eosinopenia y linfopenia. Estos cambios fueron estadísticamente significativos a partir del estadio LI.

En la bioquímica plasmática se detectó un aumento significativo en la concentración de proteínas totales en todos los grupos de perros enfermos.

Sin embargo, la concentración de albúmina disminuyó significativamente desde el estadio LI. Esto resultó en una disminución del cociente albúmina/globulinas en todos los grupos de enfermos.

La concentración de SDMA aumentó significativamente desde el estadio LI (GC =  $9,06 \pm 1,35$  µg/dl; LI =  $11,16 \pm 2,59$  µg/dl; LIIa =  $11,09 \pm 3,68$  µg/dl; LIIb =  $12,79 \pm 2,94$  µg/dl), y la de pCistC desde el estadio LIIa (GC =  $0,17 \pm 0,06$  g/dl; LI =  $0,19 \pm 0,07$  g/dl; LIIa =  $0,29 \pm 0,13$  g/dl; LIIb =  $0,31 \pm 0,2$  g/dl).

El estudio de curvas ROC permitió determinar el valor de corte (Cr = 0,95 mg/dl; SDMA = 10,5 µg/dl; pCistC = 0,2 g/dl), así como la sensibilidad (Cr 70%; SDMA = 90%; pCistC = 70%) y especificidad (Cr 62,5%; SDMA = 87,5%; pCistC = 62,5%) de los parámetros estudiados para diagnosticar la enfermedad.

Se observaron correlaciones positivas fuertes y estadísticamente significativas entre los biomarcadores plasmáticos de enfermedad renal.

En el análisis de orina se observó una disminución progresiva y es-

tadísticamente significativa de la densidad urinaria a medida que avanzaba la enfermedad, y proteinuria en el límite de la normalidad a partir del estadio LIIa, con valores de UP/C comprendidos entre 0,2 y 0,5, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo control.

### Discusión

Las alteraciones observadas en la hematología y en la bioquímica plasmática coinciden con las descritas previamente en LCan<sup>14</sup>. A medida que se agrava la enfermedad lo hace el daño renal, manifiesto por la tendencia al desarrollo de azoemia. Sin embargo, se requiere al menos un 75% de nefronas afuncionales<sup>10</sup> para que se detecte, reflejo indirecto de una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG).

Se debe tener en cuenta que la mayoría de los perros con LCan presentan lesiones renales, aunque en fases tempranas no pueden ser detectadas mediante análisis de laboratorio convencionales<sup>9</sup>, por lo que existe gran interés en medicina veterinaria para disponer de biomarcadores tempranos.

La concentración de SDMA se correlaciona inversamente con la TFG<sup>8</sup> y es capaz de detectar pérdidas de la función renal inferiores al 30%<sup>11</sup>.

Esto coincide con los resultados obtenidos en este estudio, ya que se ha observado su aumento significativo desde las etapas más tempranas, antes del incremento de la Cr<sup>12</sup>.

Esto refuerza su utilidad para identificar de manera precoz alteraciones renales en LCan.

Se ha incluido en el presente trabajo un biomarcador renal en fase de estudio, la pCistC.

Algunos investigadores la recomiendan en la detección precoz de ERC<sup>15,16</sup>, mientras que otros no encontraron útil su uso<sup>17</sup>.

Aunque se ha observado una sensibilidad y especificidad semejante a la de la Cr, experimenta un aumento gradual y estadístico partir de LIIa, aunque con alta variabilidad individual. Además, presenta correlaciones significativamente estadísticas con el resto de biomarcadores renales plasmáticos (Cr y SDMA). No obstante, su interpretación se debe realizar junto a la Cr<sup>13,16</sup>.

### Conclusiones

Este estudio revela que la pCistC es un biomarcador más sensible que la Cr en la detección de enfermedad renal en perros con LCan sin azoemia ni proteinuria, aunque su precocidad es inferior a la SDMA, por lo que se sugiere considerar ambos parámetros como complemento de los biomarcadores renales convencionales.

### Referencias

1. Polzin DJ. Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41:15-30.
2. Eaton D.C., Pooler J.P. Renal Functions, Basic Processes, and Anatomy. En: *Vander's Renal Physiology.* 9a ed. The McGraw-Hill Companies; 2018.
3. Osborne CA, Finco DR. A clinician's analysis of urinalysis. En: *Canine and Feline Nephrology and Urology.* Baltimore, Williams and Wilkins; 1995. p. 136-205.
4. Sink CA, Weinstein NM. Functional Renal Physiology and Urine Production. En: *Practical Veterinary Urinalysis.* Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2012.
5. Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. J. *Textbook of Veterinary Internal Medicine,* 8a ed. *Can Vet J.* 2018;99:4693-734.
6. Barrera R, Ruiz P. Azoemia, daño renal agudo y enfermedad renal crónica. En: *Patología médi-*

ca veterinaria: enfermedades del aparato urinario en el perro y en el gato. Cáceres: Sinderesis; 2021. p. 15-47.

7. Barrera R. El laboratorio en las enfermedades del riñón y de las vías urinarias. En: Fidalgo L, Rejas J, Ruiz de Gopegui R, Ramos J *Patología Médica Veterinaria.* León, Santiago de Compostela y Zaragoza: Universidades de León, Santiago de Compostela y Zaragoza; 2003. p. 511-9.

8. Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 2017;31:799-804.

9. Costa FL, Goto H, Saldanha L, Silva SM, Sinhonini IL, Silva TC, et al. Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral leishmaniasis. *Vet Pathol.* 2003;40:677-84.

10. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniasis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology.* 2008;24:324-30.

11. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, et al. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29:1036-44.

12. Relford R, Robertson J, Clements C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46:941-60.

13. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2008;44:131-8.

14. Reis AB, Martins-Filho OA,

Teixeira-Carvalho A, Carvalho MG, Mayrink W, França-Silva JC, et al. Parasite density and impaired biochemical/hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. *Res Vet Sci.* 2006;81:68-75.

15. Miyagawa Y, Akabane R, Ogawa M, Nagakawa M, Miyakawa H, Takemura N. Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *J Vet Med Sci.* 2020;82:1828-34.

16. Ko HY, Kim J, Geum M, Kim HJ. Cystatin C and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Early Biomarkers for Chronic Kidney Disease in Dogs. *Top Companion Anim Med.* 2021;45:(100580).

17. de Oliveira Frazilio F, de Almeida Borges F, de Souza AI, Palumbo MIP, do Nascimento Ramos CA, Freire DH, et al. *Parasitol Res.* noviembre de 2018;117(11):3399-405.