

Revisión: Biomarcadores precoces de lesión renal aguda en Medicina Veterinaria.

Review: Early biomarkers of acute kidney injury in Veterinary Medicine.

Juan Pablo Rey A¹, Esteban Caparrós S.²

Recibido: 12 de Febrero del 2017.

Aceptado: 20 de Junio del 2017.

Resume

En los últimos seis años, las investigaciones científicas veterinarias no han estado ajenas al desarrollo de un biomarcador renal precoz que aumente la capacidad diagnóstica e iguale la calidad médica humana.

La gran mayoría de los biomarcadores renales que se utilizan en medicina humana se han tratado de extrapolar a Medicina Veterinaria a través de validación de kit diagnósticos, para darles un uso concreto en la práctica clínica e intrahospitalaria. Cada uno de estos biomarcadores presenta características individuales que los definen como un buen elemento diagnóstico; dicha variabilidad, en medicina veterinaria, aumenta aún más por el hecho del mayor número de especies con las que se trabaja. En el presente trabajo realizaremos una revisión actualizada de los biomarcadores que se están utilizando en Medicina Veterinaria.

Palabras Clave: Enfermedad renal, lesión renal aguda, biomarcador, NUS, Creatinina, Cistatina C, DMAS.

Abstract:

In the last six years, the scientific veterinary research hasn't been unaware of the development of an early renal biomarker that increase the diagnostic capability and equals the human medical quality.

The vast majority of renal biomarkers used in human medicine have tried to extrapolate to Veterinary Medicine, through the validation of diagnostic kits, to give them a specific use in the daily clinical practice and inpatient care. Each of these biomarkers present individual properties that define them as a good diagnostic element; that variability in veterinary medicine, increases more, due to the large range of species with which it works. In this article, we are going to make an updated review of the biomarkers that are being used in Veterinary Medicine.

Keywords: Renal disease, acute kidney injury, biomarker, BUN, Creatinine, Cystatin C, SDMA.

Introducción

El sistema urinario posee una relación estrecha con el sistema vascular, principalmente para su funcionamiento. Su labor se completa a través del sistema genitourinario por medio de la micción. Esta compleja red, debido a su relación de dependencia con otros sistemas, genera una mayor susceptibilidad y pequeñas variaciones en el vascular, o en el sistema genitourinario pueden repercutir directamente en el tejido renal con diferentes grados de lesión y de manifestación clínica.

Las alteraciones que pueden llegar a producir una lesión renal aguda (LRA) se deben clasificar debidamente según su origen, con base

en ello se las determina como etiologías de origen prerenal, intrínsecamente renal o postrenales.

Clasificación aparte son los elementos exógenos del cuerpo que se clasifican como factores de origen infeccioso, factores de origen tóxico y factores medicamentosos.

Alteraciones hemodinámicas pueden tener una repercusión directa y complicada sobre el tejido renal, dependiendo de la severidad del cuadro y del tiempo de exposición. Dentro de las etiologías más comunes de LRA prerenal se encuentra la hipovolemia, hipotensión, shock y disminución del aporte sanguíneo. Estas alteraciones, principalmente, producen disminución del flujo sanguíneo glomerular, disminución en la presión

¹ Médico Veterinario. Especialista en Clínica Médica de Pequeños Animales, Universidad de Buenos Aires. Diplomado Medicina Interna, Universidad de Chile. Pasante Servicio Nefrourología Hospital Escuela UBA.

² Médico Veterinario. Especialista en Clínica Médica de Pequeños Animales, Universidad de Buenos Aires. Docente de Planta Hospital Escuela UBA.

de perfusión o excesiva vasoconstricción de la vasculatura renal. Generalmente, no se encuentran asociadas a lesiones estructurales del riñón. Sin embargo, en la medida en que se demore en el diagnóstico y tratamiento, se manifestarán cambios estructurales.

En el caso de que estas alteraciones vasculares se establezcan, ocurre una disminución del filtrado glomerular y un aumento de la concentración de orina, agua y solutos, esto debido a la respuesta simpática, al sistema renina-angiotensina-aldosterona y a la hormona antidiurética.

Debido a la retención de orina, disminución de la producción o no producción de orina, se comienzan a acumular desechos nitrogenados que producen hiperazotemia. Cualquier alteración de origen vascular que sea capaz de generar hipovolemia e hipotensión se considera un agente etiológico prerrenal de LRA. Dentro de estos agentes se consideran: cardiopatías que disminuyan el aporte sanguíneo como la cardiomiopatía dilatada y la cardiopatía hipertrófica. Junto a eso, también otros fenómenos como el tamponamiento cardíaco o incluso arritmias supraventriculares y ventriculares. Por otro lado, una hipovolemia e hipotensión –como las hemorragias–, también variaciones en la presión sanguínea que generen variaciones en la perfusión y filtrado glomerular podrían generar azotemia. Variaciones de presión como hipertensiones sistémicas o hipotensión por pérdida de proteínas plasmáticas, principalmente albumina por procesos infiltrativos intestinales o insuficiencias hepáticas.¹

Las alteraciones donde se ve comprometido el parénquima renal, sin una alteración en la hemodinamia, perfusión y filtrado glomerular, es a lo que se llama alteraciones propias e intrínsecas de riñón. En esta situación clínica no existe un compromiso renal como elemento secundario a una manifestación de desequilibrio vascular, sino que la afección es directamente sobre el tejido renal. Debido a la gran cantidad de estructuras que posee el riñón, es la gran gama de afecciones que puede presentar. Éstas se pueden clasificar según los elementos que se encuentren comprometidos.

Los grandes vasos sanguíneos renales se pueden ver afectados en casos de trombosis o estenosis. En pacientes que estén cursando con congestión intravascular diseminada, se puede generar una trombosis en algún segmento vascular renal con posterior isquemia, que terminará con el compromiso del tejido afectado. Los glomérulos y los pequeños vasos renales se pueden ver afectados principalmente por el síndrome urémico hemolítico y por alteraciones inmunomediadas, como la glomerulonefritis aguda, el lupus eritematoso sistémico y la vasculitis.

Los túbulos se pueden ver afectados

principalmente por pigmenturia y por isquemia de vasos renales. El intersticio renal se puede ver afectado por alteraciones infecciosas (pielonefritis, leptospirosis, hepatitis infecciosa canina, peritonitis infecciosa felina, babesiosis, leishmaniasis), y neoplasias como el linfoma y el carcinoma renal. La exposición a tóxicos endógenos u exógenos aún se encuentra en discusión si se consideran como factores etiológicos propios de lesión renal o se clasifican de manera independiente.¹

Obstrucciones del flujo urinario pueden llevar a generar una alteración renal aguda con hiperazotemia postrenal. Estas obstrucciones disminuyen la tasa de filtrado glomerular (TFG) por una combinación de elementos neurohumorales que aumentan la presión renal. Un aumento de la presión intratubular producida por la obstrucción, desequilibra el balance de la presión hidrostática y oncótica que determinan la TFG, lo que da como resultado una disminución de la misma. La hiperazotemia que se genera por la obstrucción se corrige si se soluciona la obstrucción, pero daños permanentes o transitorios se pueden generar si esta reparación de la obstrucción se retrasa por variados factores.²

Las causas más comunes que se diagnostican en clínica que pueden generar una obstrucción del flujo urinario son las urolitiasis, tapones mucosos, coágulos sanguíneos, neoplasias y estenosis. Rupturas de las vías urinarias también podrían producir una hiperazotemia, pero se corrige si se repara el defecto.

Para que se genere una hiperazotemia aguda tiene que ocurrir una obstrucción bilateral renal, una obstrucción unilateral renal o una obstrucción ureteral.³

2. Lesión Renal Aguda

En medicina humana, se ha descrito que la LRA es más frecuente a nivel intrahospitalario, tiene un carácter secundario y se daría principalmente como consecuencia de afecciones primarias que serían el motivo de la hospitalización.⁴ En medicina veterinaria se genera una mayor complejidad diagnóstica debido a que los signos sistémicos de LRA aparecen, o son evidenciables por los dueños, recién cuando ya existe un compromiso avanzado del parénquima renal.

La LRA tiene una baja prognosis, los porcentajes de mortalidad asociados son entre un 50-60% en animales de compañía. Esta característica se produce, principalmente, por un atraso del diagnóstico debido a tests poco sensibles, signos clínicos sutiles y la rápida progresión, en el caso de exposición a nefrotoxinas como el etilenglicol.⁵

Los biomarcadores más utilizados en medicina veterinaria son la determinación de la

creatinina en suero, el nitrógeno sérico (NUS), urianálisis completo, relación proteína:creatinina urinaria y determinación de presión. Lamentablemente, la creatinina y el NUS tienen desventajas, lo que hace el diagnóstico menos eficiente y métodos poco sensibles. Los niveles de nitrógeno pueden variar por dieta y por aumento del catabolismo protéico.

Los niveles de creatinina aumentan cuando existe un compromiso del 75% de la funcionalidad del riñón, lo que lo hace un biomarcador extremadamente poco sensible. Los niveles de creatinina pueden estar bajos incluso en una patología renal, éstos pueden variar por la masa muscular y la ingesta de proteína dietaria. También se ha comprobado que existe una eliminación extrarenal de la creatinina al degradarse por vía intestinal, esta vía se vería comprometida al momento de la utilización de antibióticos que disminuyan la flora bacteriana, lo que produciría un ascenso de la creatinina.⁶ Debido a estos factores, un valor normal de creatinina no se correlaciona con una funcionalidad renal normal, y un valor alterado

de creatinina no se correlaciona con una función renal alterada.⁷

La Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) es una entidad que ha investigado en profundidad el diagnóstico precoz y métodos de prevención de las patologías renales en animales de compañía. Dentro de los trabajos que han desarrollado, se encuentra la extrapolación de las clasificaciones de LRA que previamente se desarrollaron para medicina humana. Estos esquemas elaborados para medicina humana son el RIFLE–que es un acrónimo para risk, injury, failure, loss and end stage– y el AKIN, que es un acrónimo para acute kidney injury network.⁴

Esta clasificación es difícilmente aplicable para los animales de compañía debido al bajo monitoreo que hay de las injurias renales,⁸ por lo que el IRIS propuso una clasificación (Fig. 1) de las LRA, que se basa en los niveles séricos de creatinina, producción de orina y una descripción clínica del paciente.

LESIÓN RENAL	CREATININA SANGUÍNEA	DESCRIPCIÓN CLÍNICA
GRADO 1	<1.6 mg/dl	NO AZOTÉMICA a. Lesión documentada: historia clínica, laboratorio o imágenes, oliguria/anuria clínica. b. Aumento progresivo de creatinina no azotemia sobre 0,3 mg/dl dentro de 48 horas. c. Oliguria menor a 1ml/kg/hr o anuria sobre las 6 horas.
GRADO 2	1.7-2.5 mg/dl	LESIÓN LEVE a. Lesión documentada y azotemia estática o progresiva. b. Aumento progresivo azotémico de creatinina sanguínea sobre 0,3 mg/dl dentro de 48 horas. c. Oliguria menor a 1ml/kg/hr o anuria sobre las 6 horas.
GRADO 3	2.6-5.0 mg/dl	
GRADO 4	5.1-10.0 mg/dl	LESIÓN MODERADA A SEVERA a. Lesión renal documentada y aumento en la severidad de la azotemia y falla funcional renal.
GRADO 5	>10.0 mg/dl	

Fig. 1: Clasificación de IRIS de criterios de lesión renal aguda.⁴

A diferencia de la clasificación que hizo el IRIS para la enfermedad renal crónica (ERC), ésta no determina si la enfermedad es estable o se encuentra en un estado de equilibrio, el grado representa el momento en el curso de la enfermedad y predice el cambio mientras la condición empeore, mejore o se genere una transición a la ERC.

3. ¿Cómo defino un biomarcador renal?

Existen algunos criterios que los biomarcadores debieran cumplir para que sean elementos de confianza y precocidad diagnóstica. Dentro de las características que éstos deben tener, se encuentra el que provea información adicional a la que existe en la actualidad en cuanto a LRA, que no sea invasivo, que obtenga resultados rápidos de sensibilidad y especificidad alta, que tenga valores específicos de función normal o anormal del riñón, que pueda distinguir entre lesión intrínsecamente renal y azotemia prerenal, que genere una idea de la etiología de la lesión, que logre diferenciar entre LRA y ERC, que sea específica para la lesión renal que se encuentre concomitante con alteraciones en otros órganos, que indique severidad de la LRA, que dé una idea del tiempo de exposición al factor etiológico y que sirva como monitoreo durante las terapias de recuperación.⁹

4. Cistatina C

La cistatina C (CisC) es una proteína de bajo peso molecular, aproximadamente 13 kilodalton, compuesta por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es una inhibidora de proteinasa, su rol se encuentra involucrado en el catabolismo proteico intracelular que se produce a un constante ritmo. Fue descrita por primera vez en medicina humana en 1961 en el líquido cerebroespinal y se le denominó proteína Y-traza. Es el producto de un gen de mantenimiento que se localiza en el cromosoma 20, lo cual explicaría su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular (plasma, orina, semen, líquido cerebroespinal, lágrimas, saliva).¹⁰

Se ha podido determinar que esta proteína no tiene la característica de generar adhesión a otros elementos en el plasma, lo que genera un filtrado glomerular sin restricciones.¹¹

Luego del filtrado glomerular, esta proteína es reabsorbida a nivel tubular por endocitosis y luego es catabolizada, sin liberación posterior al flujo urinario en el lumen tubular por secreción. Al momento de producirse un daño tubular, la reabsorción de esta proteína disminuye y se genera mayor presencia a nivel urinario.⁵

En medicina humana ya se ha establecido que la CisC tiene un mejor valor diagnóstico renal y de determinación de la TFG que la creatinina sérica.⁷

Las características que llevan a esta proteína a ser un excelente biomarcador renal son que posee una constante producción y concentración plasmática en situaciones de ausencia de variaciones de la TFG. También, esta proteína presenta una baja variabilidad intraindividuos, no genera uniones proteicas, no tiene secreción tubular, no se genera reabsorción tubular si no existe catabolismo de la proteína y no tiene un clearance extrarenal.¹¹

En medicina veterinaria se ha incorporado su uso como validador de la alteración de la TFG a través de inmunoensayos que se encuentran disponibles para medicina humana. Estos inmunoensayos fueron validados para su uso en estudios con caninos debido a un análisis western blot que demostró una reactividad cruzada entre los anticuerpos CisC antihumanos y la CisC canina.⁷

La CisC puede ser determinada en el suero u orina de los caninos, la concentración urinaria o sérica es considerablemente más alta en animales que presentan una enfermedad renal multietiológica en comparación a los que no presentan una enfermedad renal, y tiene una fuerte correlación con la TFG medible a través de la creatinina en caninos sanos y enfermos.^{12, 13} En comparación a la creatinina, se ha determinado que la concentración de CisC es un mejor indicador de lesión renal temprana,¹⁴ a pesar de que se ha demostrado que sí puede presentar variaciones por factores extrarenales.¹⁵

5. Dimetilarginina simétrica

Las argininas metiladas (dimetilarginina simétrica [DMAS], dimetilarginina asimétrica [DMAA], y monometilarginina [MMA]) son derivadas de una metilación intranuclear de L-arginina por una metiltransferasa proteica y liberada a la circulación luego de una proteólisis.¹⁶

La DMAA es eliminada del cuerpo por hidrólisis enzimática, a diferencia de la DMAS que es eliminada del cuerpo principalmente por excreción renal, lo que sugiere que sería un excelente potencial biomarcador de la TFG. En medicina humana no se han podido demostrar factores extrarenales que alteren los valores de DMAS, aunque factores como la edad, sexo y la obesidad podrían generar cambios en los valores, pero mínimos.¹⁶

Investigaciones en medicina humana han determinado que la DMAS es un biomarcador preciso y exacto para el cálculo de la TFG, incluso más sensible que la creatinina sérica. Junto a lo anterior, se ha llegado a comprobar que la DMAS y el clearance de inulina tienen una correlación muy cercana, incluso más que la correlación de la DMAS y la creatinina.¹⁷

Recientes estudios determinaron que la DMAS se asimila fuertemente con la TFG en felinos, con o sin evidencia de función renal disminuida.¹⁸

Es importante demarcar que la DMAS aumenta, consistentemente, meses o años antes que la creatinina sérica en felinos con ERC.¹⁹

La DMAS se correlaciona estrechamente con la TFG, más que la creatinina sérica, en felinos con pérdida de masa muscular. Junto a ello, la DMAS aumenta directamente proporcional a la edad, a diferencia de la creatinina sérica que disminuye con la edad, debido a la pérdida de masa muscular.¹⁹ Aunque los estudios en caninos han sido limitados, se ha demostrado una gran correlación entre la DMAS y la TFG, incluso mayor que la creatinina sérica, en pacientes con nefrectomía parcial. También se evaluaron en caninos las influencias extrarenales que podrían alterar los niveles de DMAS como la masa corporal, edad, raza, sexo y ejercicio, no evidenciándose importantes variaciones en relación a esos factores.¹⁶

6. $\alpha 1$ y $\beta 2$ microglobulinas

Ambas son proteínas de bajo peso molecular que participan en procesos antiinflamatorios y son expresadas en todas las células nucleadas. En medicina humana se utilizan como marcadores de lesión renal tubular proximal, como método de diagnóstico precoz en el caso de LRA o crónica.

Las concentraciones urinarias de $\alpha 1$ -microglobulina ($\alpha 1$ -MG) se han asociado significativamente con lesiones histológicas importantes en humanos con nefropatías y han sido útiles para evaluar la progresión de enfermedades renales crónicas. En humanos con necrosis tubular aguda, los aumentos de la concentración urinaria de esta microglobulina son indicadores de una terapia de reemplazo, lo que determina una pobre prognosis. Esta microglobulina se produce a nivel hepático, lo que presentaría una limitante del diagnóstico en el caso de que existan pacientes con patologías hepáticas concomitantes a lesiones renales.⁵

En humanos, se ha demostrado que la $\beta 2$ -microglobulina ($\beta 2$ -MG) urinaria tiene mayor sensibilidad que la concentración de creatinina sérica en la detección de LRA ya que precede su elevación por varios días previo a la creatinina, sin embargo, presenta una inestabilidad en la orina, lo que limitaría su utilidad en el diagnóstico de lesiones tubulares.²⁰

Los niveles de $\alpha 1$ -MG han sido medidos en caninos a través de la metodología western blot; junto a ello, se ha validado un método ELISA para $\beta 2$ -MG. En caninos se ha evidenciado a través de algunos estudios que la $\alpha 1$ -MG urinaria aumenta en algunas glomerulopatías, y fueron niveles significativamente altos en comparación con caninos clínicamente sanos.²¹

Las concentraciones de $\beta 2$ -MG urinaria fueron medidas y comparadas con otros marcadores

de lesión tubular, y se determinó que es un predictor significativo e independiente de la filtración glomerular en nefropatías.

En las etapas finales de la enfermedad renal crónica, los valores de esta microglobulina se vuelven inconstantes, y potencialmente disminuye su utilidad como un elemento de monitoreo de progresión de enfermedad.²²

7. Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (LAGN)

Las lipocalinas se refieren a una denominación de un grupo proteico de aproximadamente 150 proteínas con expresión de preferencia extracelular, que poseen una masa molecular promedio que oscila entre los 18 kDa y 20 kDa.²³

Dentro de las funciones que se han descrito en medicina humana, las lipocalinas tienen la capacidad de unirse a ligandos lipófilos, dentro de éstos están los esteroides, hormonas tiroideas, ácidos grasos, bilirrubinas y vitaminas liposolubles. Junto con ello, las lipocalinas también poseen la capacidad de unirse a receptores de membrana y de formar complejos con macromoléculas.²³

La LAGN es una pequeña proteína unida a la gelatinasa de neutrófilos en gránulos específicos de leucocitos. También se encuentra expresada en variados epitelios tisulares asociados con una defensa antimicrobiana.²⁴

En el riñón normal sólo los túbulos proximales, asa de henle y túbulos colectores, generan la expresión de LAGN. En medicina humana ha sido principalmente investigada para LRA, sobre todo en casos de alteraciones cardíacas, nefropatía por contraste y enfermedades crónicas. La LAGN urinaria ha sido muy sensible y específica en predecir LRA y ha sido superior a otros marcadores renales como la N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG), $\alpha 1$ -MG y creatinina. En ERC ha demostrado ser superior a la CisC.¹⁴

En los últimos años, diversos estudios han buscado validar al LAGN como indicador de LRA en caninos y felinos. En un estudio se elaboraron anticuerpos policlonales contra LAGN canino para crear un método ELISA útil para poder medir LAGN sérico y urinario.²⁵ Luego de la elaboración, se evaluó en una población con diagnóstico de LRA donde evidenciaron aumentos séricos precoces de LAGN, incluso antes que la creatinina sérica. La relación entre la LAGN y la creatinina sérica fue alta en las etapas primarias de nefropatías en caninos y tuvo buena correlación con la TFG y otros biomarcadores urinarios utilizando el test de ELISA.²²

Otro estudio evaluó tres grupos caninos (sanos, lesión renal aguda, lesión renal crónica) a los cuales se les realizó medición de todos los parámetros comunes de diagnóstico renal, agregándose LAGN.²⁶ Se determinó que junto con ser un biomarcador

precoz de LRA, la LAGN también permite diferenciar entre LRA y ERC, debido a que las alzas en los casos agudos fueron considerablemente mayores que los crónicos.

La LAGN ha sido identificada como una de las proteínas más precoces y firmes para el diagnóstico de LRA nefrotóxica.²⁷

8. N-acetil-β-d-glucosaminidasa y γ-glutamyl-transferasa

La N-acetil-β-d-glucosaminidasa (NAG), junto con la fosfatasa alcalina, la γ-glutamyl-transferasa (GGT), la alanina aminopeptidasa y la lactato deshidrogenasa, son enzimas que se ubican en los lisosomas del borde cepillo o en el citoplasma de las células tubulares proximales.

Enzimas lisosomales normalmente son excretadas a la orina a medida que los remanentes lisosomales se unan a la membrana celular. Así, una actividad urinaria lisosomal podría deberse a una mayor actividad lisosomal del sistema endocítico lisosomal, más que a un daño tubular en sí. Sin embargo, todas estas enzimas presentan un aumento considerable en orina luego de una lesión tubular, debido a la ruptura del borde en cepillo y de la membrana celular. En humanos, la NAG se utiliza para confirmar la LRA y sirve como predictor de su evolución.²⁰

La NAG y la GGT son más útiles en el diagnóstico de LRA, debido a que la enzimuria evidencia disfunción tubular aguda, más que potencial daño crónico. Normalmente, se liberan cantidades pequeñas de NAG y de GGT al flujo urinario, pero en las situaciones donde se sufra una disrupción tubular los valores de enzimuria aumentan considerablemente. Existen factores que son extrarenales y que podrían afectar la determinación de estas enzimas en la orina, como por ejemplo el PH urinario y la conservación a largo plazo de la muestra.¹⁴

Los niveles de NAG urinarios han sido evidenciados en caninos con nefropatías importantes y se han determinado alzas previas a la creatinina sérica. Junto a ello, se demostró que tiene un alza significativa, previa a una elevación detectable de la relación proteína y creatinina urinaria, indicando que podría ser eficiente en el diagnóstico de lesiones renales tempranas.²²

Teniendo en cuenta lo anterior, se realizó una comparación entre la eficacia de la NAG con la proteína ligadora de retinol (PLR) en la detección de cambios progresivos y en monitoreo de etapas renales patológicas posteriores. Se demostró que la PLR es más eficiente en esas situaciones clínicas. Junto a lo anterior, también se han encontrado valores de NAG sobrepuestos entre caninos clínicamente sanos y caninos con ERC.¹⁴

La GGT urinaria en caninos se ha utilizado para el hallazgo de LRA, esto se ha podido comprobar a través de ensayos experimentales con pacientes con nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos, donde la GGT tuvo un alza mayor y más precoz que la creatinina sérica. También se comprobó que la GGT es considerablemente más alta en pacientes con enfermedad renal aguda que en pacientes clínicamente sanos, sin embargo no existen diferencias importantes de GGT en pacientes sanos y los que presentan ERC.⁵

Al igual que en caninos, en felinos la NAG urinaria ha sido estudiada durante los años a través de varios ensayos experimentales, con el fin de buscar su validez como biomarcador, predictor o evaluador de evolución de lesiones renales. Se ha comprobado que existe una estrecha relación entre el aumento de NAG y GGT felino y alteraciones histopatológicas renales, pero no se relacionó específicamente la presencia de signos clínicos y las elevaciones enzimáticas urinarias.²⁸

También se han realizado ensayos experimentales con otros enfoques, por ejemplo se trató de buscar una relación entre los niveles de NAG con pacientes proteinúricos y de buscar la relación entre NAG y creatinina sérica en pacientes con enfermedad del tracto urinario. En ambos casos no existieron resultados consistentes como para avalar al NAG como indicador válido de LRA en felinos.¹⁴ También se evaluó la eficacia del NAG como predictor del desarrollo de azotemia en pacientes geriatras felinos, pero sin resultados que lo avalen como un indicador.²⁹

9. Proteína ligadora de retinol

Es una proteína de bajo peso molecular, aproximadamente 21 kDa, que se sintetiza en el hígado, siendo el principal transportador de retinol. El complejo PLR-retinol se une a la transtiretina que transporta retinol y tiroxina en el plasma, y una vez que el retinol ha llegado a los tejidos objetivos, la afinidad por la transtiretina disminuye.²⁰ Esta proteína se filtra por el glomérulo y se reabsorbe casi completamente, catabolizándose en las células del túbulo proximal. Esta proteína puede ser identificada en la orina, en el caso que se presente un daño tubular intersticial que modifique la reabsorción.⁵

La concentración de PLR urinaria es útil en la predicción de LRA en humanos. Se han realizado variados estudios en caninos y felinos con el objetivo de evaluar y validar este método como biomarcador precoz.

La habilidad de esta proteína de identificar una malfunción renal fue evaluada en dos estudios. Se detectó PLR antes de que se estableciera la azotemia en caninos con nefropatías.²² Por otro lado, se investigó la influencia de la función renal sobre la excreción renal de PLR en caninos con

enfermedad renal. Al contrario del estudio previo, las concentraciones urinarias en caninos sanos no variaron en comparación a caninos no azotémicos pero con disminución del clearance de creatinina.³⁰

En felinos, la concentración de PLR se encuentra muy elevada en ERC y en hipertiroidismo, en comparación a felinos clínicamente sanos. Estos valores se normalizan en pacientes hipertiroideos bajo tratamiento y que no presenten ERC, sin embargo, existe una gran variación interindividuo en las concentraciones urinarias de esta proteína en ambas enfermedades.⁵

10. Molécula-1 de lesión renal

Es una glicoproteína de transmembrana tipo 1 que se localiza en la membrana apical de túbulos dilatados en LRA y crónica.²⁴ Se considera que tiene la característica de ser altamente específica en la detección de lesión tubular proximal y es usada principalmente para la detección de LRA.¹⁴

Se cree que la molécula-1 de lesión renal(M-1LR) jugaría un rol específico en el proceso de regeneración luego de una lesión epitelial y también en la remoción de células muertas en el lumen tubular a través de fagocitosis.²⁴

La expresión de M-1LR aumenta marcadamente entre 48 y 72 horas luego de una lesión tóxica o isquémica en los túbulos proximales, y también se encuentra expresada en fibrosis e inflamación.¹⁴

Se realizaron ensayos en medicina humana para la validación de este biomarcador, especialmente en LRA. Estos ensayos llevaron a la FDA a aprobar a la M-1LR como un biomarcador de lesión renal. Los estudios encontraron una correlación directa entre los niveles urinarios de M-1LR y la presencia de necrosis tubular aguda.⁵

En medicina veterinaria, en los últimos años, se han estado realizando las mismas investigaciones que en medicina humana.

En caninos se ha estimado que podría tener una mejor correlación y precocidad que el NUS y la creatinina sérica, en relación a cambios histopatológicos en casos de nefrotoxicidad aguda inducida por aminoglucósidos. Cambios que fueron caracterizados por una leve o marcada degeneración/necrosis del epitelio corticomedular.³¹

También se ha investigado la expresión de este biomarcador en pacientes felinos. En éstos podría ser una herramienta útil para el diagnóstico de LRA, ya que han determinado la expresión de esta glicoproteína en diferentes segmentos de la nefrona y se ha logrado medir de manera exitosa en orina en pacientes con signos concordantes.³²

Conclusión

La elaboración de un biomarcador precoz y fiable en medicina veterinaria, es un objetivo en permanente desarrollo.

En humanos ya se ha comprobado, a través de ensayos científicos, que existe una gran variedad de marcadores, con características más sensibles que la creatinina, para el diagnóstico de patologías renales. Estos biomarcadores, junto a la clasificación que permite realizar el IRIS, aumentan el reconocimiento de las LRA y también su manejo terapéutico. El IRIS ya ha reconocido a la DMSA como un biomarcador precoz fiable,⁴ por lo que no extrañaría que en los próximos años lo incorpore dentro de sus parámetros de clasificación, diagnóstico y monitoreo.

No sólo debe existir la capacidad clínica de diagnóstico de una LRA, sino que también se debe instaurar una metodología clínica para el monitoreo del paciente que puede llegar a tener una lesión de este tipo, ya sea por ser población de riesgo o por una condición genética o comorbilidad. A modo de ejemplo, la ISFM en felinos recomienda, actualmente, realizar chequeos médicos completos (examen clínico, medición de condición corporal, peso, presión arterial) cada 6 meses y complementarlo con exámenes de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico completo, urianálisis), para investigar potenciales lesiones renales en poblaciones de riesgo sobre los siete años de vida.³³

La gran mayoría de los biomarcadores requieren aún más investigaciones para que se lleguen a implementar como métodos diagnósticos.

Bibliografía

1. Chew D, Dibartola S, Schenck P. Canine and feline nephrology and urology. 2da. Edición. Elsevier Inc. St. Louis, Missouri, USA; 2011.
2. Bartges J, Polzin D. Nephrology and urology of small animals. 1ra. Edición. Wiley-Blackwell. Iowa, USA; 2011.
3. Elliot J, Grauer G. Manual of canine and feline nephrology and urology. 2da edición. BSAVA. Business Park, Quedgeley, Gloucester; 2007.
4. International renal interest society. IRIS Grading of AKI. <http://www.iris-kidney.com>. 2013. Consultado Octubre 25, 2016.
5. Cobrin A. Measurement of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with chronic kidney disease, lymphosarcoma, carcinoma and induced endotoxemia to assess diagnostic utility of NGAL in dogs with chronic kidney disease. Tesis

- presentada de la universidad de guelph como cumplimiento parcial para el grado de doctor en ciencias veterinarias. Guelph, Ontario, Canada. 2013.
6. Arias M, Egido J, Lamas S, Praga M, Serón D. Nefrología clínica. 4ta. edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España; 2014.
 7. Almy F, Christopher M., King D, Brown S. Evaluation of cystatin c as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2002, 16: 45-51.
 8. Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 2011, 41: 1-14.
 9. Ostermann M, Philips B, Forni L. Clinical review: biomarkers of acute kidney injury: where are we now. *Critical Care*; 2012, 16: 233.
 10. García M. F, Coll E, Ventura S, Bermudo C, Cárdenas M. C, Cortés M, García M, Martínez-Bru C, Pérez D, Rodríguez T, Valdecabres C, Viedma JA, Zapico E. Cistatina c en evaluación de la función renal. *Revista Laboratorio Clínico*; 2011, 4(1): 50-62.
 11. Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin c: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1152-1164.
 12. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. 2008. Utility of serum cystatin c as a clinical measure of renal function in dogs. *J Am Animal Hosp Assoc*; 2008, 44(3):131-8.
 13. Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Evaluation of the measurement of serum cystatin c by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Med Sci.*; 2009, 71(9):1169-76.
 14. Cobrin A, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg ACG, Dewey C. Biomarker in the assessment of acute and chronic diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*; 2013, 54: 647-655.
 15. Knight E, Verhave J, Spiegelman D, Hillege H. Factors influencing serum cystatin c levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*; 2004, 65: 1416-1421.
 16. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Rakitin A, Aguiar J, Relford R. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2015,

29(4): 1036-1044.

17. Hall J, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Melendez L, Jewell D. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2015, 29(3):808-814.
18. Brian J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J, Yerramilli M. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1699-1701.
19. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1676-1683.
20. De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E. Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2013, 27:998-1010.
21. Vinge L, Lees GE, Nielsen R, Kashtan CE, Bahr A. The effect of progressive glomerular disease on megalin-mediated endocytosis in kidney. *Nephrol Dial Transplant*; 2010, 25:2458-2467.
22. Nabity MB, Lees GE, Cianciolo R, Boggess MM, Steiner JM, Suchodolski JS. Urinary biomarkers of renal disease in dogs with x-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med*; 2012, 26: 282-293.
23. Carrillo-Esper R, Castillo-Albarrán F, Pérez-Jáuregui J. Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos, un nuevo marcador de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Cirugía y Cirujanos*; 2011, 79: 577-581.
24. De Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clinical Kidney Journal*; 2012, 5: 102-108.
25. Lee Y J, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, Kuo-Hsuan H, Hsu WL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Veterinary Research*; 2012, 8: 248.
26. Steinbach S, Weis J, Schweighauser A, Francey T, Neiger R. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with acute kidney injury or chronic kidney. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 264-269.
27. Segev G, Palm C, LeRoy B, Cowgill LD, Westropp JL. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine; 2013, 27: 1362-1367.

28. Bishop SA, Lucke VM, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ. Plasma and urine biochemical changes in cats with experimental immune complex glomerulonephritis. *Journal of Comparative Pathology*; 1991, 104: 65-76.
29. Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, Syme HM, Elliott J. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2009, 23: 806-813.
30. Raila J, Brunnberg L, Schweigert FJ, Kohn B. Influence of kidney function on urinary excretion of albumin and retinolbinding protein in dogs with naturally occurring renal disease. *Am J Vet Res*; 2010, 71:1387- 1394.
31. McDuffie JE, Gao J, Ma J, La D, Bittner A, Sonee M, Wagoner M, Snook S. Novel genomic biomarkers for acute gentamicin nephrotoxicity in dog. *Journal of Molecular and Integrative Physiology*; 2013, 3: 125-133.
32. Bland SK, Cote O, Clark ME, DeLay J, Bienzle D. Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1454-1464.
33. Sparkes A, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, Langston C, Lefebvre H, White J, Quimby J. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*; 2016, 18: 219-239.