

Palabras clave:

Dimetilarginina simétrica, lesión renal aguda, felino, renal, biomarcador

Keywords:

Symmetric dimethylarginine, acute kidney injury, feline, renal, biomarker

Comparativa entre SDMA y creatinina séricos como biomarcadores para la detección de daño renal inducido por meloxicam en gatos

<https://axoncomunicacion.net/comparativa-entre-sdma-y-creatinina-sericos-como-biomarcadores-para-la-deteccion-de-dano-renal-inducido-por-meloxicam-en-gatos/>



Shakirat Adeola Adetunji¹, Kaiwen Chen², Justin Thomason², y Franco Matias Ferreyra^{1*}

1. *Kansas State Veterinary Diagnostic Laboratory, Diagnostic Medicine and Pathobiology, Kansas State University, Manhattan, KS, United States*

2. *Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Kansas State University, Manhattan, KS, United States*



Introducción: La dimetilarginina simétrica sérica (SDMA) y la creatinina son biomarcadores de uso común de la función renal en gatos. Planteamos la hipótesis de que los analitos séricos creatinina y SDMA son igualmente eficaces para detectar la función renal alterada por la lesión renal inducida por meloxicam en gatos. Nuestro objetivo principal fue comparar las concentraciones séricas de SDMA y creatinina en gatos antes, durante y después de la inducción de lesión renal a partir de dosis repetidas de meloxicam en el contexto de un pequeño estudio piloto.

Métodos: Este estudio de seguimiento es el resultado de los datos recopilados en un estudio bien controlado que incluyó 12 gatos adultos hembras, sanas, criadas con un propósito específico. Los gatos del grupo de tratamiento recibieron meloxicam 0,3 mg/kg por vía subcutánea (SC) cada 24 h durante 31 días. Los gatos del grupo de control recibieron solución salina (0,1 mL SC). La lesión renal se definió como la presencia de daño tubular, daño de la membrana basal y/o inflamación intersticial en secciones histológicas de tejido renal. La creatinina sérica y la concentración de SDMA se midieron cada 4 días.

Resultados: En el grupo de control, ningún gato desarrolló azotemia renal. En el grupo de tratamiento, en cuatro de los seis gatos se produjo una elevación de creatinina sérica y evidencia histopatológica de lesión renal. En tres de estos gatos se produjo una elevación de la SDMA sérica. El tiempo hasta el desarrollo de azotemia renal utilizando creatinina sérica o SDMA no fue significativamente diferente ($p > 0,05$).

Discusión: En este estudio piloto, no hubo evidencia de que la SDMA sérica fuera superior a la creatinina sérica para detectar el deterioro de la función renal causado por la lesión renal inducida por meloxicam en gatos.

Introducción

La creatinina sérica y la dimetilarginina simétrica (SDMA) son actualmente los analitos más utilizados para estimar la función renal en la clínica felina (1). Ambos son biomarcadores de la tasa de filtración glomerular (TFG). Se ha reportado que el coeficiente de determinación entre la creatinina y la SDMA con la TFG es de 0,81 y 0,82, respectivamente (2), y que la correlación de los dos biomarcadores con la TFG es similar (3-5).

Su relación con la TFG es exponencial, por lo que se requiere una reducción sustancial de la TFG antes de que se observen valores séricos elevados (1). Esto presenta un problema para la detección temprana de la lesión renal aguda (LRA) y de la enfermedad renal crónica (ERC), cuando las intervenciones médicas pueden ser más efectivas.

Las directrices recientes publicadas por la IRIS (sociedad internacional de interés renal, por sus siglas en inglés) afirman que "la SDMA parece ser un indicador más sensible de la enfermedad renal crónica en etapa temprana en perros y gatos" (6) y "que, en comparación con la creatinina sérica, la SDMA puede ser un biomarcador de la función renal más sensible y proporciona información adicio-



nal cuando se usa junto con la creatinina sérica" (7). En los gatos, la evidencia de estas afirmaciones se deriva de un estudio de 2014 que encontró que el límite superior del intervalo de referencia (IR) para la SDMA (14 $\mu\text{g/dL}$) correspondía a una TFG de aproximadamente un 24% menor que la TFG media de los gatos sanos, con una sensibilidad y especificidad del 100 y el 91%, respectivamente, para la detección de una disminución del 30% de la TFG media (3). Sin embargo, el uso de 14 $\mu\text{g/dL}$ como límite superior del IR se ha asociado recientemente con resultados falsos positivos de disfunción renal (especificidad del 75%), recomendándose un valor de corte más alto, de 18 $\mu\text{g/dL}$ (5). Además, este estudio determinó que la SDMA no era superior a la creatinina en la detección de disfunción renal leve (TFG < valor límite de corte de TFG de 1,7 mL/[min kg]) u obvia (TFG < valor límite bajo de 1,2 mL/[min kg]) (5). Por lo tanto, el beneficio propuesto de la SDMA sobre la creatinina sigue sin estar claro en función de estas publicaciones científicas contradictorias.

El meloxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) que tiene una acción preferencial sobre la COX-2 y que está asociado con el desarrollo de daño renal agudo en gatos (8, 9). Planteamos la hipótesis de que los analitos séricos creatinina y SDMA son igualmente eficaces para detectar el deterioro de la función renal causado por daño renal inducido por meloxicam en gatos. El objetivo principal de este estudio piloto fue comparar las concentraciones séricas de SDMA y creatinina en gatos adultos sanos criados para ese fin, antes, durante y después de la inducción de daño renal por dosis repetidas de meloxicam. Los datos recopilados en un estudio previo de metabolómica terminal bien controlado (10) se utilizaron para abordar este objetivo.

Material y métodos

Los datos se recopilaron de los registros de un proyecto de investigación anterior completado en la Universidad Estatal de Washington (WSU) (protocolo aprobado por WSU IACUC n.º 4915) (10).

Población de estudio, criterios de inclusión y manejo

La población del estudio y el diseño experimental se han descrito previamente (10). Brevemente, se obtuvieron 12 gatos adultos intactos clínicamente sanos (de 1 a 1,5 años de edad) criados para fines específicos (de 2,5 a 3,8 kg) de un criador comercial autorizado por el USDA (Centro de Nutrición y Cuidado de Mascotas, Universidad de California Davis, Davis, Estados Unidos).

Los gatos se aclimataron al nuevo entorno de alojamiento al menos 10 días antes de comenzar el estudio. Los gatos se alojaron por separado en jaulas de 124 cm de ancho, 94 cm de alto y 96 cm de profundidad. La habitación tenía una temperatura controlada (21-23 °C), una humedad (25-35 %) y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Durante todo el estudio, los gatos tuvieron libre acceso a agua potable y comida (Purina Cat Chow Indoor Formula). Cada día se cambiaba el agua, la comida y la arena, y se limpiaban las jaulas. Las gatas fueron examinadas al menos dos veces al día durante todo el estudio para descartar posibles problemas de salud. El ciclo estral de las gatas no se evaluó objetivamente, salvo mediante el

seguimiento del comportamiento durante el estudio. Tras el periodo de aclimatación, se implantaron en la yugular puertos de acceso vascular (VAP, tamaño pequeño) (Le Port Companion Port, Norfolk Vet, Skokie, IL, Estados Unidos) al menos 7 días antes de iniciar la administración de los tratamientos siguiendo los procedimientos estándar recomendados por el fabricante. Los VAP se mantuvieron siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Diseño del estudio

En un diseño experimental controlado, los gatos fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos experimentales: los grupos de control (i) a largo plazo (n = 3) y (ii) a corto plazo (n = 3), y los grupos de meloxicam (iii) a largo plazo (n = 3), y (iv) a corto plazo (n = 3). La aleatorización de los tratamientos se realizó utilizando el paquete RandomizeR en R. El experimento comprendió tres fases consecutivas, como se muestra en la **Figura 1**. La fase uno duró 3 días (día 3 al día 0), durante los cuales todos los gatos fueron tratados con 0,1 ml/kg de peso corporal de solución salina por vía subcutánea (SC) cada 24 h. Durante la segunda fase del experimento (a partir del día 0), los gatos del grupo de meloxicam recibieron tratamiento subcutáneo con meloxicam en una dosis de 0,3 mg/kg de peso corporal (equivalente a 0,1 ml/kg) (Metacam® inyectable, Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.) cada 24 h durante 31 días. Los gatos del grupo de control recibieron una solución salina de 0,1 ml/kg de peso corporal subcutánea cada 24 h durante 31 días. Al final de la segunda fase, los gatos de los grupos de control a corto plazo y de meloxicam fueron sacrificados dentro de las 24 h posteriores al último tratamiento. Durante la tercera fase, los gatos de los grupos de control a largo plazo (n = 3) y de meloxicam (n = 3) fueron monitorizados durante 16 días (días 32 a 47), luego se los sacrificó con una sobredosis intravenosa de pentobarbital (Beuthanasia-D, Intervet/Merck Animal Health, Giralda Farms, Madison, NJ).

Los gatos del grupo de control permanecieron clínicamente sanos durante todo el estudio, aunque un gato vomitó una vez el día 4 después de la administración de solución salina. En los grupos de meloxicam, el peso corporal y las puntuaciones de condición de los gatos fueron relativamente estables, excepto en el caso de un gato cuyo peso corporal se redujo en un ~7%, probablemente debido a una disminución en la ingesta de alimentos. Durante las fases dos y tres, cinco de los seis gatos del grupo de meloxicam vomitaron de 2 a 15 veces, pero no más de una vez al día. Sin embargo, su ingesta de alimentos, peso y puntuaciones de condición corporal fueron consistentes con los valores previos al tratamiento.

Post mortem, se recogieron tejidos de ambos riñones de todos los gatos. Inmediatamente después de la recolección, las muestras de tejido se conservaron en formalina tamponada neutra al 10%. Se cortaron secciones replicadas de cada riñón de 5 µm de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina para la clasificación histológica general y tricrómico de Masson para la evaluación de la fibrosis. Se cortaron secciones adicionales a 3 µm de espesor y se tiñeron con ácido periódico-plata-metenamina para evaluar la membrana basal de los túbulos y glomérulos. Los tejidos fueron evaluados por un solo patólogo veterinario certificado y a ciegas para una serie de



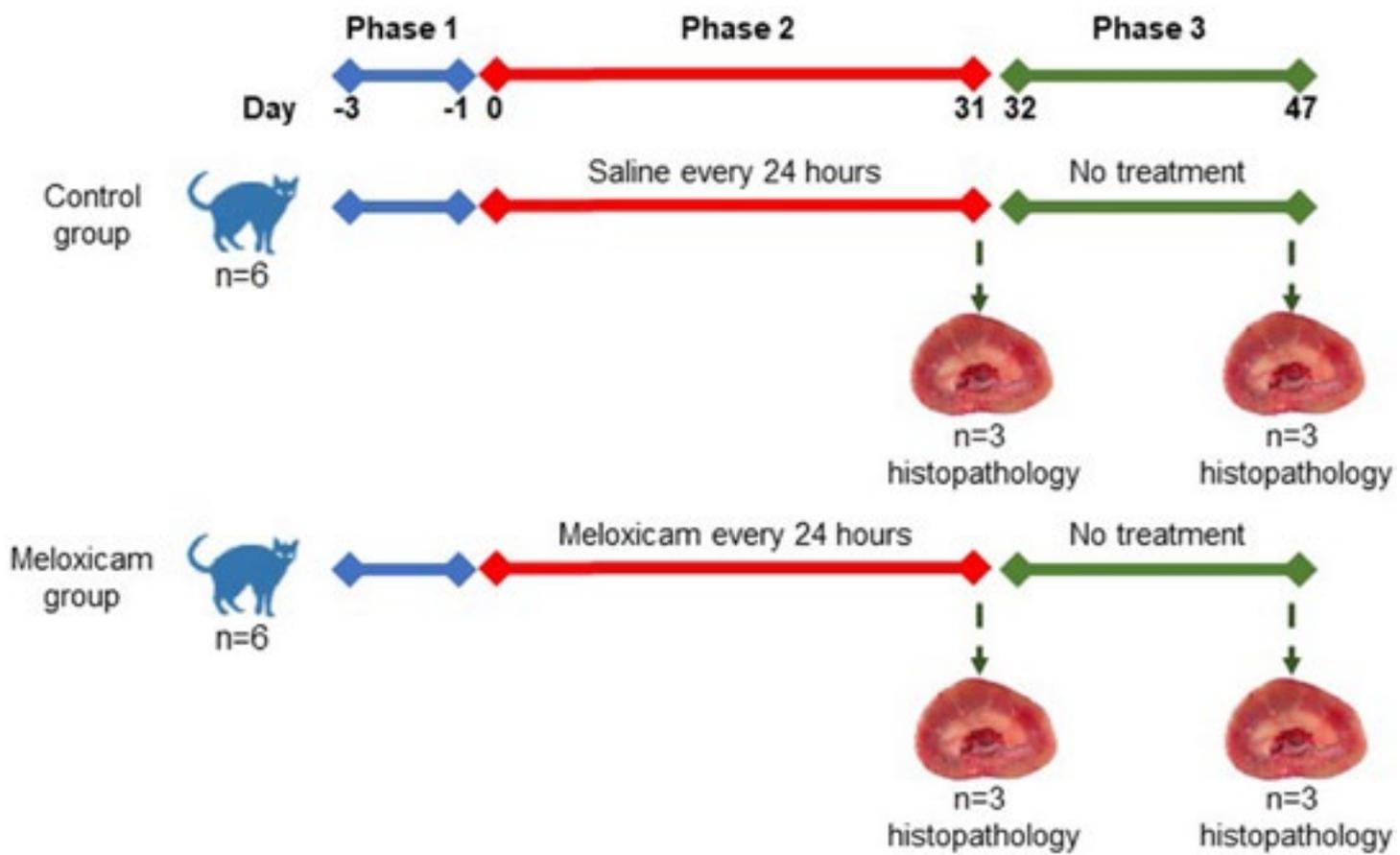


Figura 1. Esquema que muestra el diseño experimental utilizado en este experimento.

características histológicas semicuantitativas. Las características histológicas evaluadas incluyeron daño tubular cortical y cortico-medular, integridad de la membrana basal, fibrosis cortical, fibrosis medular e inflamación intersticial.

El daño tubular se definió como la presencia de al menos una o más de las siguientes características histológicas: necrosis de células epiteliales, regeneración, degeneración, atenuación o cariomegalia y dilatación tubular. La fibrosis se definió como la expansión del intersticio con matriz colágena confirmada por tricrómico en asociación con lesión tubular adyacente. Las características histológicas semicuantitativas se calificaron de la siguiente manera individual para todos los riñones: 0 = sin cambios a <1%, 1 = 1–25%, 2 = 26–50%, 3 = 51–75%, 4 = 76–100% de los campos examinados. Se evaluaron un total de al menos diez campos con aumento de 400x para evaluar los cambios histológicos mencionados anteriormente y obtener la puntuación semicuantitativa para cada categoría, siendo 4 la puntuación más alta por característica. En los grupos tratados con meloxicam, se determinó que los gatos tenían lesión renal si al menos un riñón tenía una puntuación de ≥ 1 para daño tubular, daño de la membrana basal y/o inflamación intersticial (11). Para el análisis de datos, estos gatos fueron asignados al grupo de lesión renal tratado con meloxicam. Los gatos en los grupos de control a corto y largo plazo fueron asignados a un grupo de control combinado.

Toma de muestras de sangre y orina para determinar SDMA, creatinina y concentración de proteína y creatinina en orina

Los tiempos y procedimientos de muestreo se han descrito anteriormente (10) y se resumen brevemente a continuación.

Tiempos del muestreo

Las muestras de sangre y orina se recogieron durante la fase uno el día 3 e inmediatamente antes de la fase dos el día 0; durante la fase dos, se recogieron muestras los días 4, 9, 13, 17, 23, 26 y 31; en la fase tres, se recogieron muestras los días 34, 40 y 47.

Procedimiento del muestreo

Los gatos no tuvieron acceso a alimentos durante 8 h antes de la toma de muestras de sangre y orina. Las muestras de sangre se recogieron de un puerto de acceso vascular (VAP) antes de la administración del tratamiento (que tuvo lugar a las 6 p.m. \pm 1 h). Antes de la recolección de la muestra, se aspiró y descartó la solución de bloqueo del VAP. La sangre (1,2 ml) se recogió en tubos que contenían activador de coágulo utilizando agujas Huber estériles. Inmediatamente después de la recolección de la muestra de sangre, se obtuvo suero por centrifugación (1800 x g durante 8 min) y se congeló. Al comienzo de la fase uno, se recogieron 1,2 ml adicionales de sangre en un tubo con EDTA. Después de la recolección de sangre, los VAP se lavaron con solución salina heparinizada (100 UI/ml, 0,7 ml en cada momento de muestreo). Las muestras de orina se recogieron inmediatamente después de la toma de muestras de sangre mediante cistocentesis guiada por ecografía siguiendo los procedimientos estándar. Tras la recolección de orina, las muestras se centrifugaron a 1800 x g durante 8 min y el sobrenadante se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C hasta su análisis. Los gatos tuvieron libre acceso a agua potable durante todo el estudio.

Determinación de SDMA y creatinina sérica y análisis de orina

Las muestras de suero congeladas se enviaron a Laboratorios IDEXX (transportadas en hielo seco dentro de las 24 h posteriores a la recolección) para los perfiles bioquímicos séricos (Chem 10 con test IDEXX SDMA) y análisis de orina. Las muestras se procesaron dentro de las 24 h posteriores al envío. Se consideró azotemia cuando la concentración de creatinina sérica fue $\geq 1,6$ mg/dl, según las pautas de IRIS AKI (12). Se utilizaron dos límites superiores diferentes del IR (intervalo de referencia) para SDMA; 14 μ g/dl [según IDEXX (13)] y 18 μ g/dl (según lo recomendado por Brans et al. (5) para reducir la probabilidad de un resultado falso positivo para disfunción renal). La azotemia renal se definió como creatinina sérica y/o SDMA por encima del límite superior del IR combinado con una gravedad específica de la orina $\leq 1,035$ (14).





Análisis estadístico

Análisis estadístico descriptivo

Debido al pequeño tamaño de la muestra, se reportaron todos los datos de los animales individualmente para SDMA y creatinina sérica. Las distribuciones de datos se probaron utilizando la prueba de normalidad ómnibus de D'Agostino y Pearson y la prueba de Shapiro-Wilk. Las puntuaciones histológicas semicuantitativas se reportan como mediana (rango) para los grupos de control y de lesión renal.

Análisis estadístico comparativo

El área bajo la curva (AUC) (media, error estándar) para la concentración sérica de SDMA y creatinina versus la curva de tiempo para la fase dos (AUC0-31 días) y la fase tres (AUC31-47 días) para los grupos de lesión renal y control tratados con meloxicam se calcularon para cada individuo mediante el método trapezoidal (15). El AUC0-31 días y el AUC31-47 días para la creatinina y SDMA para los dos grupos se compararon estadísticamente utilizando una prueba t bilateral no pareada. Se calculó la correlación de medidas repetidas entre las concentraciones séricas de SDMA y creatinina de los grupos de lesión renal y control para determinar si estos dos biomarcadores estaban correlacionados linealmente. En el grupo de lesión renal, el tiempo hasta el desarrollo de azotemia renal utilizando concentraciones de creatinina o SDMA se estimó utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, y las funciones de supervivencia se compararon utilizando la prueba de log-rank. El análisis se realizó dos veces, utilizando 14 µg/dL y 18 µg/dL como el límite superior del IR para SDMA. El nivel de significancia para las comparaciones estadísticas se estableció en $p \leq 0,05$. Los análisis descriptivos, de AUC y de supervivencia de Kaplan-Meier se realizaron utilizando Prism 9.5.0 (GraphPad Software, LLC). El análisis de correlación de medidas repetidas se realizó utilizando RMCorrShiny (16).

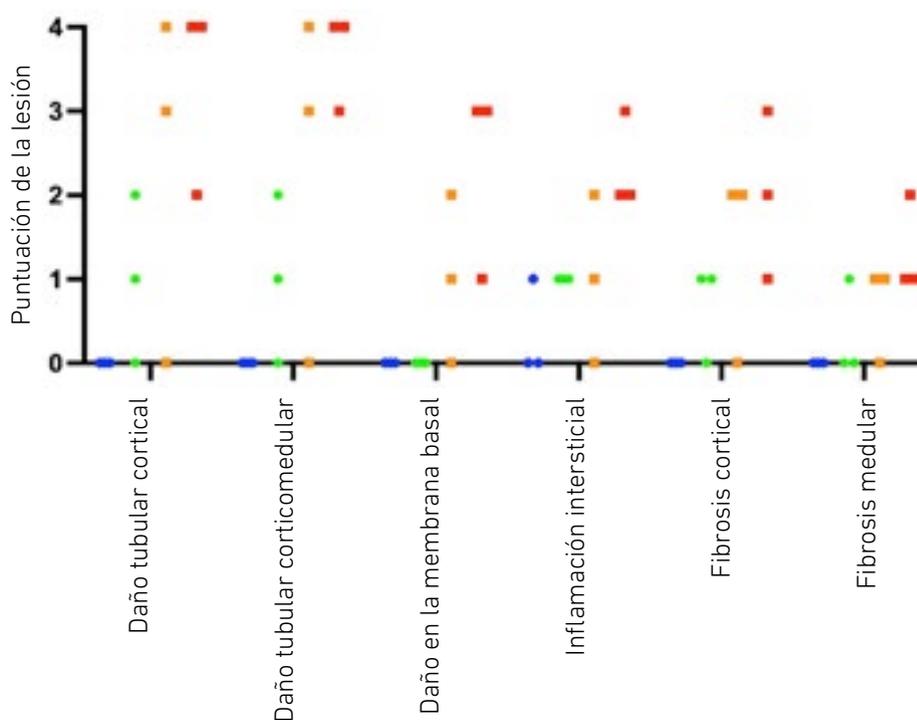
Resultados

Histopatología renal

Los hallazgos histopatológicos renales se resumen en la **Figura 2** y la **Tabla 1**. Dos gatos del grupo tratado con meloxicam a corto plazo no presentaron evidencia de lesión renal, no desarrollaron azotemia renal durante el estudio (concentraciones máximas de creatinina sérica de 1,0 mg/dl y 1,1 mg/dl) y fueron excluidos de un análisis posterior. Los cuatro gatos restantes del grupo tratado con meloxicam sí presentaron evidencia de lesión renal y fueron incluidos en el grupo tratado con meloxicam. De los seis gatos del grupo de control, un gato presentó inflamación intersticial leve y daño tubular cortical y corticomedular leve a moderado, y en otros dos gatos se observó inflamación intersticial leve (**Figura 2**).

Tabla 1. Las puntuaciones histológicas semicuantitativas se presentan como mediana (rango).

	Grupo control (n=6)	Grupo de lesión renal tratado con meloxicam (n=4)
Daño tubular cortical	0 (0, 2)	2.5 (1, 4)
Daño tubular corticomedular	0 (0, 3)	3 (1, 4)
Daño en la membrana basal	0 (0, 0)	1.5 (1, 3)
Inflamación intersticial	0 (0, 1)	1.5 (0, 3)
Fibrosis cortical	0 (0, 1)	2 (1, 3)
Fibrosis medular	0 (0, 1)	1 (0, 3)



- Control corto plazo
- Control largo plazo
- Meloxicam corto plazo
- Meloxicam largo plazo

Figura 2. Puntuaciones histológicas semicuantitativas. Los seis puntos de datos de cada grupo abarcan tres gatos con puntuaciones para cada riñón individualmente.





Cambios en la SDMA sérica, la creatinina y la gravedad específica de la orina

Al comienzo de la primera fase, todos los gatos tuvieron un examen físico, hemograma completo, perfil químico sérico y análisis de orina normales, con gravedades específicas $>1,055$. Todos los datos se distribuyeron normalmente. Los perfiles de concentración de creatinina sérica y SDMA frente al tiempo para cada gato se presentan en las **Figuras 3 y 4**. El $AUC_{0-31 \text{ días}}$ para la creatinina en los grupos de control y de lesión renal tratados con meloxicam fue de 31,74 (0,9014) y 72,39 (17,66), respectivamente ($p = 0,0085$). El $AUC_{0-31 \text{ días}}$ para SDMA en los grupos de control y de lesión renal fue de 395,9 (17,23) y 587,0 (126,0), respectivamente ($p = 0,0823$). El $AUC_{31-47 \text{ días}}$ para la creatinina en los grupos de lesión renal de control y tratados con meloxicam fue de 16,48 (0,2799) y 25,86 (4,262), respectivamente ($p = 0,0454$). El $AUC_{31-47 \text{ días}}$ para la SDMA en los grupos de lesión renal de control y tratados con meloxicam fue de 188,0 (19,90) y 260,6 (47,79), respectivamente ($p = 0,1826$).

Todos los gatos desarrollaron una creatinina sérica y/o SDMA por encima del límite superior del IR y desarrollaron una reducción concurrente en la gravedad específica de la orina a $\leq 1,035$. Las concentraciones de creatinina sérica y SDMA en el grupo de lesión renal tratado con meloxicam estaban fuertemente correlacionadas linealmente ($r_{\text{medidas repetidas}} = 0,96, p = <0,001$), mientras que los grupos de control estaban moderadamente correlacionados linealmente ($r_{\text{medidas repetidas}} = 0,62, p = <0,001$). En el grupo de lesión renal tratado con meloxicam, el tiempo hasta el desarrollo de azotemia renal utilizando creatinina o SDMA no fue significativamente diferente utilizando 14 $\mu\text{g/dL}$ (mediana de 21,5 días y 15,0 días, respectivamente, $p = >0,9999$) o 18 $\mu\text{g/L}$ (mediana de 24,0 días, $p = 0,8838$) como el límite superior del IR para SDMA (**Figuras 5A,B**). Ningún gato en el grupo de control desarrolló azotemia renal. Las puntuaciones de histopatología renal, la creatinina y los valores de AUC de SDMA para cada gato en el grupo de lesión renal tratado con meloxicam se presentan en la **Tabla complementaria S1**.

Discusión

Este estudio piloto compara el efecto de la administración subcutánea repetida de 0,3 mg/kg de meloxicam diariamente sobre la creatinina sérica y la SDMA. Nuestros resultados no aportan pruebas suficientes para rechazar nuestra hipótesis nula de que la creatinina sérica y la SDMA son igualmente eficaces para detectar la función renal alterada causada por la lesión renal inducida por meloxicam en gatos.

Uno de los hallazgos más reveladores de este estudio es que parece haber una variabilidad individual significativa en la forma en que los gatos toleran el meloxicam. Dos de los seis gatos en nuestro estudio no desarrollaron lesión renal a pesar de recibir meloxicam 0,3 mg/kg SC cada 24 h durante 31 días. Se observó una variabilidad similar en la solicitud de meloxicam para un nuevo medicamento ante la FDA, reportaron que cuatro de los seis gatos no tenían evidencia histopatológica de lesión renal después de recibir meloxicam 0,3 mg/kg SC cada 24 h durante tres días (17). Otra evidencia reciente

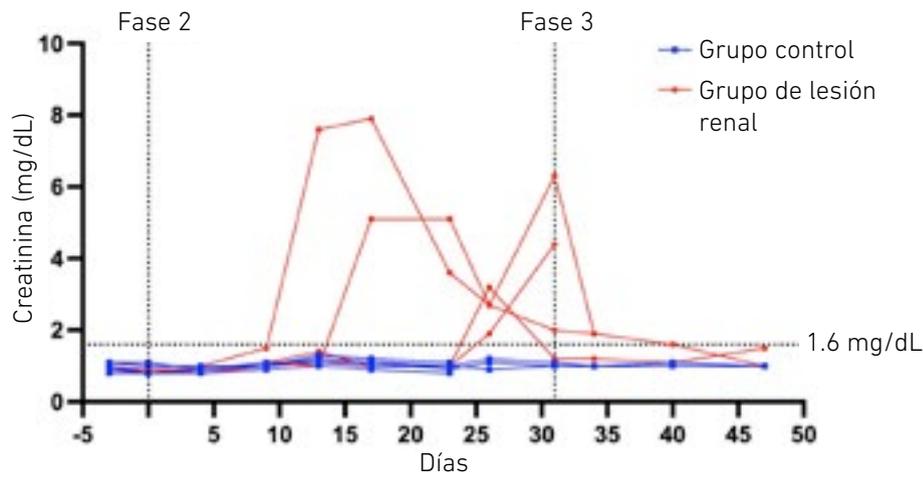


Figura 3. Perfil de creatinina sérica en función del tiempo para seis gatos del grupo de control y cuatro gatos del grupo con lesión renal tratados con meloxicam. Durante la fase 2 (días 0 a 31), a los gatos del grupo con lesión renal se les administró meloxicam 0,3 mg/kg por vía subcutánea cada 24 h, y a los gatos del grupo de control se les administró solución salina 0,1 ml/kg por vía subcutánea cada 24 h. Se monitorizó a los gatos durante la fase 3 (días 32 a 47). Se utilizó una creatinina sérica $\geq 1,6$ mg/dl para definir la azotemia.

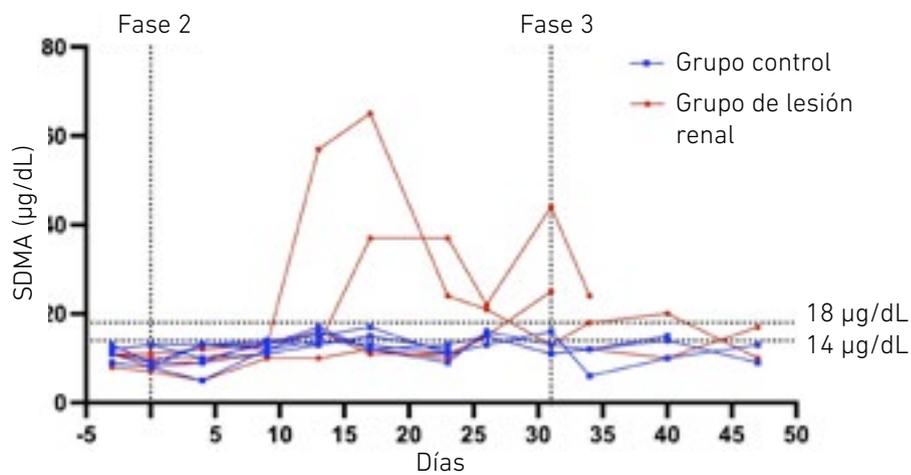


Figura 4. Perfil de SDMA sérica versus tiempo para seis gatos del grupo de control y cuatro gatos del grupo con lesión renal tratado con meloxicam. Durante la fase 2 (días 0 a 31), a los gatos del grupo con lesión renal se les administró meloxicam 0,3 mg/kg SC cada 24 h, y a los gatos del grupo de control se les administró solución salina 0,1 mL/kg SC cada 24 h. Los gatos fueron monitorizados durante la fase 3 (días 32 a 47). Se utilizó una SDMA ≥ 14 mg/dL y ≥ 18 mg/dL para definir la azotemia.

sugiere que la lesión renal puede ocurrir en ausencia de desafío hemodinámico en gatos después de una única inyección SC a una dosis $\leq 0,3$ mg/kg (9) y después de dosis repetidas (8), mientras que otros estudios demuestran la seguridad del meloxicam cuando se administra por vía oral a una dosis baja repetida (0,01–0,03 mg/kg SID) (18–20). Los factores que explican la tolerancia o susceptibilidad individual al meloxicam y si esta variabilidad interindividual se extiende a otros AINE aún no están claros, pero merecen más investigación.

En el grupo de control tratado con solución salina, tres gatos presentaron algunas lesiones renales sutiles de origen desconocido, pero no desarrollaron azotemia (**Tabla 1; Figura 2**), lo que sugiere que estas lesiones renales no alteraron la TFG lo suficiente como



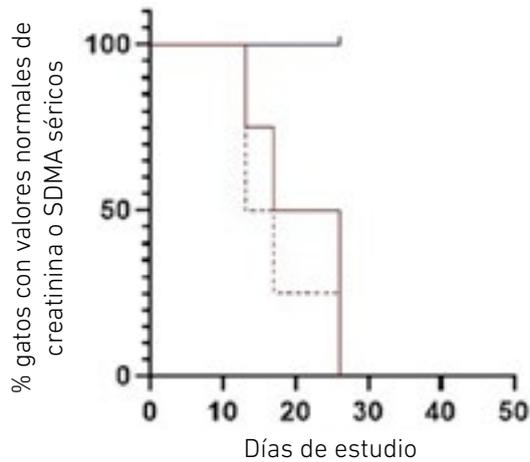
para alterar la filtración renal de creatinina sérica y SDMA. Cuatro de los seis gatos tratados con meloxicam presentaron lesiones renales generalizadas. En los cuatro gatos, la concentración de creatinina sérica aumentó por encima del intervalo de referencia IRIS. De manera similar, todos los gatos presentaron una concentración sérica de SDMA por encima del intervalo de referencia IDEXX (14 µg/dL). Sin embargo, en un gato, la SDMA sérica no superó el límite de 18 µg/dL recomendado por Brans et al. (5). Las elevaciones de ambos biomarcadores en el grupo de lesión renal tratado con meloxicam presumiblemente reflejan cambios funcionales inducidos por meloxicam que resultan en una reducción de la TFG (21). Sin embargo, la TFG no se midió directamente en este estudio. Las lesiones renales observadas pueden provocar una obstrucción luminal proximal y un reflujo de filtrado a través de las células tubulares proximales lesionadas, lo que resulta en una disminución de la TFG (22).

Durante las etapas dos y tres de este estudio, los gatos con lesión renal tratados con meloxicam tuvieron concentraciones de creatinina sérica significativamente más altas que los gatos de control ($p = 0,0085$ y $0,0454$, respectivamente) (**Figura 3**). Sin embargo, la SDMA sérica en el grupo con lesión renal tratado con meloxicam no fue significativamente más alta que en el grupo control en ninguna de las fases del estudio, a pesar de la buena correlación con la creatinina ($r = 0,9524$ y $r = 0,8410$ en los grupos con lesión renal y control tratados con meloxicam, respectivamente) (23, 24).

Otro resultado relevante de este estudio es el tiempo de retraso sustancial entre la inducción de la lesión renal y el desarrollo de la azotemia renal. En el grupo de lesión renal inducida por meloxicam, el tiempo para desarrollar azotemia renal utilizando creatinina o SDMA no fue diferente ($p > 0,05$), a pesar de utilizar 14 µg/dL como el límite superior del IR para SDMA según lo especificado por IDEXX. Se desconoce cuándo comienzan a disminuir los cambios renales y la TFG durante el curso del tratamiento. Sin embargo, esperábamos que la elevación de estos biomarcadores ocurriera antes, considerando que la administración de meloxicam 0,3 mg/kg por vía subcutánea cada 24 h durante 3 días causó túbulos corticales dilatados e infiltración de células inflamatorias intersticiales en algunos gatos (17). Cabe destacar que, en nuestro estudio, la creatinina y la SDMA tampoco pudieron detectar la presencia de lesiones histopatológicas renales sutiles en tres de nuestros gatos de control. Teniendo en cuenta el tiempo de retraso potencialmente prolongado (intervalo entre la TFG anormal y la creatinina sérica/SDMA anormal) y las lesiones renales observadas en este estudio, los marcadores urinarios de estrés de células epiteliales (como la molécula de lesión renal-1) y las pequeñas moléculas excretadas en la orina como taurina, triptófano, tirosina, lixitol, pseudouridina, xilitol, ácido treónico (10) y cistatina B (23) podrían ser más sensibles que los biomarcadores de la TFG para detectar cambios renales tempranos inducidos por meloxicam. Nuestros resultados sugieren que estos marcadores de lesión renal deberían ser el foco de futuras investigaciones en esta área, y que estudios terminales adicionales que investiguen cambios en los biomarcadores de la TFG pueden no estar justificados éticamente.



Panel A:



Panel B:

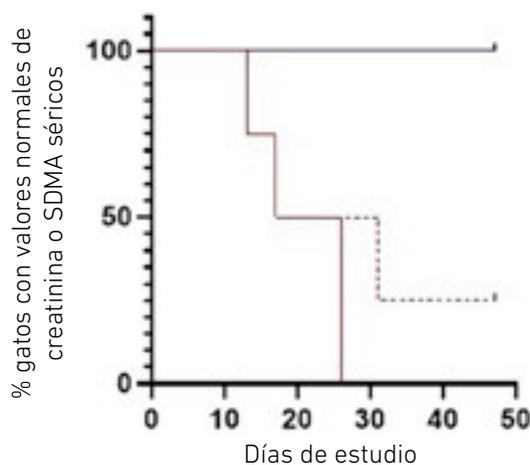


Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que representan el momento en el que los gatos con lesión renal inducida por meloxicam desarrollaron azotemia utilizando la creatinina sérica y la SDMA ($n = 3$). La azotemia se definió como una creatinina sérica $\geq 1,6$ mg/dl y una SDMA sérica >14 mg/dl (A) o >18 mg/dl (B).

Nuestros hallazgos son coherentes con los reportados por Brans et al. (5), quienes midieron retrospectivamente la creatinina sérica, la SDMA y la TFG en 17 gatos con ERC, 15 gatos con diabetes mellitus y 17 gatos sanos. El análisis de la característica operativa del receptor (ROC) de este conjunto de datos mostró que la SDMA no fue superior a la creatinina en la detección de disfunción renal leve u obvia (5). Esto, y los resultados de nuestro estudio, no respaldan los materiales de marketing actuales de IDEXX que afirman que "la SDMA puede detectar una pérdida de función leve a moderada que la creatinina no detecta" (24). En los gatos, esta afirmación parece derivar de un único estudio retrospectivo que evaluó la creatinina sérica, la SDMA y la TFG en 21 gatos con ERC y 21 gatos geriátricos sanos (3). Lamentablemente, este estudio tiene limitaciones significativas, incluida la falta de información sobre los criterios de selección de la muestra (los gatos se seleccionaron de una colonia de más de 400) y el análisis ROC de las concentraciones de SDMA, con conclusiones extraídas de modelos lineales y no lineales no especificados y no validados (3). Además, se utilizó 2,1 mg/dl como el límite superior normal para la creatinina, en oposición a $<1,6$ mg/dl especificado por IRIS (6). Como tal, es probable que la sensibilidad reportada de la creatinina sérica para la detección de la ERC en este estudio sea menor que la obtenida si se hubieran seguido las pautas de IRIS. Otro estudio que documentó las concentraciones de SDMA y creatinina en un grupo de perros y gatos con enfermedad renal de aparición natural utilizó un límite superior aún más alto de creatinina sérica normal (2,3 mg/dl) (25).



La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra y el riesgo asociado de error de tipo II. No se realizó un análisis de potencia a priori y, por lo tanto, no está claro si la comparación del tiempo hasta la concentración anormal de biomarcadores refleja un estudio verdaderamente negativo o de potencia insuficiente. Otra limitación de este estudio es la falta de muestras de tejido renal y estudios de histopatología renal antes y durante la administración de los tratamientos, por lo que se desconoce en qué momento se produjeron las lesiones microscópicas renales. Las biopsias previas al tratamiento podrían proporcionar información valiosa como parte de los criterios de inclusión de los animales y deberían considerarse en estudios futuros.

El grado en que nuestros hallazgos pueden extrapolarse a gatos con enfermedad renal de origen natural es discutible. El mecanismo exacto a través del cual el meloxicam indujo la lesión renal y el aumento de la creatinina sérica y la SDMA en algunos gatos de nuestro estudio no está claro (26, 27). Es dudoso que nuestro modelo experimental de enfermedad renal felina, o cualquier otro, pueda recapitular todos los aspectos de la IRA o la ERC de origen natural, dada la variedad de posibles etiologías que a menudo se desconocen (28, 29). Pero por otro lado, los gatos de nuestro grupo con lesión renal presentaron cambios histopatológicos renales comparables a los observados en la ERC y la IRA de origen natural (11, 30, 31), y el curso clínico de la IRA asociada al meloxicam es comparable a otras causas de IRA en gatos (9, 28).

Hasta donde sabemos, este es el único estudio prospectivo que evalúa las concentraciones séricas de creatinina y SDMA antes, durante y después de la inducción de la lesión renal en gatos. Nuestros hallazgos, en el contexto de la literatura actual y las condiciones experimentales, no aportan ninguna evidencia que sugiera que la SDMA sérica sea superior a la creatinina sérica para detectar el deterioro de la función renal causado por la lesión renal inducida por meloxicam en gatos, y destacan la necesidad de descubrir y validar biomarcadores para detectar la lesión renal temprana.

Otra información

Declaración de disponibilidad de datos

Los autores pondrán a disposición los datos que sustentan las conclusiones de este artículo sin reservas indebidas.

Declaración ética

El estudio con animales fue aprobado por la IACCUC de la Universidad Estatal de Washington. El estudio se llevó a cabo de conformidad con la legislación local y los requisitos institucionales.

Contribuciones del autor

MW: Organización e integración de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Redacción (borrador original), Redacción (revisión y edición).

LB-N: Metodología, redacción, revisión y edición.

NV: Conceptualización, Organización e integración de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología, Administración de proyectos, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Financiación

El autor o los autores declaran haber recibido apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo. Los fondos intramuros de la Fundación Autzen y la dotación de la John and Ruth Ottmar Memorial de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Estatal de Washington, Estados Unidos, financiaron esta investigación. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

Agradecimientos

El programa de investigación renal de NV cuenta con el apoyo de la Fundación Kay Yarborough Nelson, profesora distinguida en salud felina, de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Estatal de Washington, y una generosa donación de Mary Kay Fowler.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de intereses.

Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son únicamente de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los editores y los revisores. El editor no garantiza ni respalda ningún producto que pueda evaluarse en este artículo o ninguna afirmación que pueda hacer su fabricante.

Material complementario

El material complementario de este artículo se puede encontrar en línea en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2024.1395505/full#supplementary-material>

Referencias

1. Sargent, HJ, Elliott, J, and Jepson, RE. The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems? *J Small Anim Pract.* (2021) 62:71–81. doi: 10.1111/jsap.13236
2. Braff, J, Obare, E, Yerramilli, M, Elliott, J, and Yerramilli, M. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J Vet Intern Med.* (2014) 28:1699–701. doi: 10.1111/jvim.12446
3. Hall, JA, Yerramilli, M, Obare, E, Yerramilli, M, and Jewell, DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* (2014) 28:1676–83. doi: 10.1111/jvim.12445





4. Hall, JA, Yerramilli, M, Obare, E, Yerramilli, M, Yu, S, and Jewell, DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Vet J.* (2014) 202:588–96. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.10.021
5. Brans, M, Daminet, S, Mortier, F, Duchateau, L, Lefebvre, HP, and Paepe, D. Plasma symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations and glomerular filtration rate in cats with normal and decreased renal function. *J Vet Intern Med.* (2021) 35:303–11. doi: 10.1111/jvim.15975
6. IRIS. IRIS staging of CKD. International Renal Interest Society; (2023). Available at: http://www.iris-kidney.com/education/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf
7. Grauer, GF. Utility of creatinine, UPC, and SDMA in the early diagnosis of CKD in dogs and cats (updated 2019) [internet]. (2019) (Accessed Dec 7, 2023). Available at: http://www.iris-kidney.com/education/education/utility_creatine_early_diagnosis_ckd.html
8. U.S. Food & Drug Administration [Internet] (2022) (cited 2023 Mar 11). Information about the boxed warning on meloxicam labels regarding safety risks in cats. Available at: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/information-about-boxed-warning-meloxicam-labels-regarding-safety-risks-cats>
9. Wun, M, Leister, E, King, T, Korman, R, and Malik, R. Acute kidney injury in 18 cats after subcutaneous meloxicam and an update on non-steroidal anti-inflammatory drug usage in feline patients in Australia. *Aust Vet J.* (2023) 101:90–8. doi: 10.1111/avj.13222
10. Broughton-Neiswanger, LE, Rivera-Velez, SM, Suarez, MA, Slovak, JE, Piñeyro, PE, Hwang, JK, et al. Urinary chemical fingerprint left behind by repeated NSAID administration: discovery of putative biomarkers using artificial intelligence. *PLoS One.* (2020) 15:e0228989. doi: 10.1371/journal.pone.0228989
11. Kudose, S, Hoshi, M, Jain, S, and Gaut, JP. Renal histopathologic findings associated with severity of clinical acute kidney injury. *Am J Surg Pathology.* (2018) 42:625–35. doi: 10.1097/PAS.0000000000001028
12. Cowgill, L. Grading of acute kidney injury [internet]. International Renal Interest Society; (2016). Available at: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf
13. IDEXX. Interpreting your SDMA results [internet]. [cited 2022 Dec 17]. Available at: <https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/sdma/interpreting-your-sdma-results/>
14. Syme, HM, and Jepson, R. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease In: SJ Ettinger, editor. *Textbook of veterinary internal medicine.* 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. (2017). 4603–49.
15. Gagnon, RC, and Peterson, JJ. Estimation of confidence intervals for area under the curve from destructively obtained pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 26:87–102.
16. Marusich, LR, and Bakdash, JZ. rmcrrShiny: a web and standalone application for repeated measures correlation. *F1000Research.* (2021) 10:697. doi: 10.12688/f1000research.55027.1
17. Supplemental NADA Metacam, meloxicam 5 mg/mL solution for injection, Food and Drug Administration. (2028). 141–219. Available at: <https://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/751#:~:text=Supplemental%20NADA%20141-219%20METACAM%20Meloxicam%205%20mg%2FmL%20Solution,castration%20in%20cats%2C%20when%20administered%20prior%20to%20surgery>
18. Gowan, RA, Baral, RM, Lingard, AE, Catt, MJ, Stansen, W, Johnston, L, et al. A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* (2012) 14:876–81. doi: 10.1177/1098612X12454418

19. Gowan, RA, Lingard, AE, Johnston, L, Stansen, W, Brown, SA, and Malik, R. Retrospective case—control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *J Feline Med Surg.* (2011) 13:752–61. doi: 10.1016/j.jfms.2011.06.008
20. KuKanich, K, George, C, Roush, JK, Sharp, S, Farace, G, Yerramilli, M, et al. Effects of low-dose meloxicam in cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* (2021) 23:138–48. doi: 10.1177/1098612X20935750
21. Dixit, M, Doan, T, Kirschner, R, and Dixit, N. Significant acute kidney injury due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: inpatient setting. *Pharmaceuticals (Basel).* (2010) 3:1279–85. doi: 10.3390/ph3041279
22. Sharfuddin, AA, and Molitoris, BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* (2011) 7:189–200. doi: 10.1038/nrneph.2011.16
23. Segev, G, Vaden, S, Ross, S, Dufayet, C, Cohn, LA, Farace, G, et al. Urinary cystatin B differentiates progressive versus stable IRIS stage 1 chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med.* (2023) 37:2251–60. doi: 10.1111/jvim.16887
24. IDEXX. Why include SDMA? [internet]. [cited 2022 Nov 24]. Available at: <https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/sdma/why-sdma-matters/>
25. Mack, RM, Hegarty, E, McCrann, DJ, Michael, HT, and Grauer, GF. Longitudinal evaluation of symmetric dimethylarginine and concordance of kidney biomarkers in cats and dogs. *Vet J.* (2021) 276:105732. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105732
26. Bindu, S, Mazumder, S, and Bandyopadhyay, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol.* (2020) 180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147
27. Hunter, LJ, Wood, DM, and Dargan, PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med Oaem.* (2011) 3:39–48. doi: 10.2147/OAEM.S22795
28. Legatti, SAM, Dib, RE, Legatti, E, Botan, AG, Camargo, SEA, Agarwal, A, et al. Acute kidney injury in cats and dogs: a proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS One.* (2018) 13:e0190772. doi: 10.1371/journal.pone.0190772
29. Finch, NC, Syme, HM, and Elliott, J. Risk factors for development of chronic kidney disease in cats. *J Vet Intern Med.* (2016) 30:602–10. doi: 10.1111/jvim.13917
30. Chakrabarti, S, Syme, HM, Brown, CA, and Elliott, J. Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Vet Pathol.* (2013) 50:147–55. doi: 10.1177/0300985812453176
31. McLeland, SM, Cianciolo, RE, Duncan, CG, and Quimby, JM. A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Vet Pathol.* (2015) 52:524–34. doi: 10.1177/0300985814561095

