

## Diagnostic update

# Prueba IDEXX Cystatin B

IDEXX Cystatin B es un biomarcador de lesión renal indicado para su uso en perros y gatos domésticos que se presentan para atención veterinaria no relacionada con visita de rutina. A diferencia de los biomarcadores funcionales, creatinina y SDMA, que reflejan cambios en la tasa de filtración glomerular, las concentraciones de cistatina B aumentan en caso de lesión aguda y/o activa de las células epiteliales de los túbulos renales. Las concentraciones de cistatina B pueden aumentar cuando existe una lesión subclínica que no se refleja con cambios en los biomarcadores funcionales.

## Introducción

La lesión renal aguda se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad en los pacientes de las clínicas veterinarias. A pesar de los avances en el tratamiento médico, incluida la diálisis renal, la tasa de mortalidad pueden alcanzar el 60 %.<sup>1,2,3</sup> Desde siempre, el diagnóstico de la lesión renal en animales de compañía se basaba en cambios rápidos o inesperados de los marcadores funcionales, como la creatinina, la urea y, más recientemente, la SDMA. Los marcadores funcionales reflejan la tasa de filtración glomerular (TFG) y pueden tardar horas o días en aumentar, tiempo durante el cual la lesión renal aguda puede pasar desapercibida. Identificar la lesión renal antes de que aumenten los marcadores funcionales ofrece a los veterinarios la oportunidad de intervenir, cuando la lesión puede ser subclínica, y la posibilidad de cambiar lo que, de otro modo, sería un mal pronóstico.

La lesión renal aguda (LRA) pasa por cuatro fases: inicio, que se produce durante o inmediatamente después de la lesión; extensión, en la que la lesión celular causada por la hipoxia, la isquemia y la inflamación conduce a la necrosis y la apoptosis de las células renales; mantenimiento, que se caracteriza por azotemia, uremia o ambas; y recuperación, cuando la azotemia mejora y las células epiteliales tubulares se reparan. Durante las dos primeras fases de inicio y extensión, los signos clínicos pueden no ser evidentes tanto para los propietarios como para los veterinarios.<sup>4</sup> Existen datos clínicos sólidos de que los nuevos biomarcadores urinarios reflejan la lesión de las células epiteliales de los túbulos renales y pueden permitir que los veterinarios inicien un tratamiento de una lesión potencialmente reversible del riñón.<sup>5-8</sup>

Anteriormente, la enfermedad renal crónica (ERC) y la LRA se consideraban enfermedades separadas y distintas. Sin embargo, en los últimos años, la investigación de nuevos biomarcadores de lesión sugiere que comparten algunas características comunes.<sup>5,9,10</sup> El conocimiento de la lesión renal también ha evolucionado, con lesiones relativamente leves o cambios en la función renal que sugieren una enfermedad subyacente más grave. Se tiene en cuenta la relación entre la función de los riñones y cómo esa función se refleja en los marcadores bioquímicos, ya que deben producirse cambios sustanciales en la TFG antes de que el aumento de los marcadores aparezca en los resultados analíticos.

La capacidad compensatoria de las nefronas restantes puede restar importancia al grado de disminución de la TFG, de manera que un marcador de lesión es aún más valioso para la evaluación de la salud general de los riñones, especialmente cuando la lesión no es aparente.<sup>11,12</sup>

Las lesiones renales pueden tener distintas causas, como una lesión renal primaria o lesiones secundarias como consecuencia de afecciones no renales.<sup>5</sup> Las células epiteliales del túbulo proximal renal y de la rama gruesa ascendente del asa de Henle, son el segmento con mayor actividad metabólica de la nefrona, y son especialmente susceptibles a las lesiones.<sup>13</sup> La cistatina B es una proteína intracelular pequeña (aproximadamente 11 kDa) que se libera en la orina cuando se produce una lesión o la destrucción de las células epiteliales del túbulo renal.<sup>5</sup>

## Biología de la cistatina B

La cistatina B se encuentra en muchas células de mamíferos, pero a concentraciones bajas en la circulación sistémica. Perteneció a la familia de las cistatinas de inhibidores de la cisteína proteasa que ayudan a evitar la pérdida de enzimas proteolíticas en los lisosomas. Se ha demostrado que la cistatina B es sensible a la detección de la toxicidad de los túbulos proximales del riñón, secundaria a la administración de gentamicina, y se ha purificado a partir de células renales rotas pero no de células renales estresadas. Esto sugiere que la cistatina B encontrada en la orina probablemente tiene su origen en la apoptosis o necrosis de las células epiteliales de los túbulos renales.<sup>5</sup>

## Utilidad clínica

La prueba de la cistatina B de IDEXX está indicada para perros y gatos domésticos en los que se sospeche o sea posible una lesión renal, incluidas las afecciones no renales con afectación secundaria de la perfusión renal. También está indicada en pacientes con enfermedad renal diagnosticada previamente, ya que puede ayudar a distinguir la enfermedad renal crónica estable de la progresiva.<sup>14</sup> El aumento de la concentración de la cistatina B en la orina sugiere la posible presencia de una lesión activa y/o aguda.<sup>5,7,14,15</sup> En pacientes con exposición conocida o sospechada a toxinas o pacientes que reciben medicación potencialmente nefrotóxica, la cistatina B puede proporcionar información sobre la lesión tubular incluso en ausencia de cambios en marcadores funcionales como la SDMA y la creatinina. La lesión tubular también puede estar provocada por afecciones no renales, como hipotensión, hipovolemia, fiebre y vasculitis, entre otras.<sup>16</sup>

## Cistatina B y SDMA

La cistatina B complementa a la SDMA en la evaluación de la salud renal de pacientes con enfermedad o lesión renal conocida o sospechada. Mientras que la SDMA se recomienda como parte de perfiles bioquímicos, incluso durante el cribado o las visitas rutinarias de revisión, la cistatina B no está recomendada en animales sanos en

los que no exista preocupación por posible lesión renal. El aumento de la concentración de la cistatina B en ausencia de cambios en la función renal o de indicios de una posible lesión renal debe interpretarse en el contexto de la presentación clínica. Incluso en ausencia de marcadores funcionales, un aumento de la cistatina B puede indicar una lesión subclínica. No se espera que perros o gatos sanos sin enfermedad subyacente conocida o riesgo de lesión renal presenten concentraciones elevadas de cistatina B.

## Prueba de la cistatina B de IDEXX e interpretación de los resultados

La prueba de la cistatina B de IDEXX mide la concentración en orina utilizando la tecnología de aglutinación, que implica el uso de partículas recubiertas de anticuerpos combinadas con un reactivo tamponado en solución. Cuando la cistatina B está presente en la muestra, las partículas recubiertas se aglutinan y el cambio que se produce en la opacidad de la solución se convierte en un valor numérico expresado en ng/ml. La prueba fue validada en orina canina y felina mediante la evaluación de la precisión, la exactitud, los posibles interferentes y la estabilidad de la muestra.<sup>17</sup>

El intervalo de medición de la cistatina B es de 50-2500 ng/ml. Una concentración de cistatina B en orina < 100 ng/ml indica un menor riesgo de lesión renal, mientras que un resultado  $\geq$  100 ng/ml sugieren un mayor riesgo de lesión renal. Los resultados dentro del intervalo de interpretación se indicarán con un valor numérico. Los resultados inferiores a 50 ng/ml y superiores a 2500 ng/ml se indicarán como < 50 ng/ml y > 2500 ng/ml, respectivamente.

Un aumento de la concentración de la cistatina B en una orina de concentración normal, con SDMA y creatinina séricas dentro de los intervalos de referencia, sugiere una posible lesión renal activa (en curso). Del mismo modo, es posible que los pacientes con una LRA temprana de grado I o II de la IRIS\* no presenten signos clínicos ni cambios en los marcadores funcionales mientras la lesión renal sea subclínica. En los pacientes con concentraciones elevadas de cistatina B ( $\geq$  100 ng/ml) se deben repetir el análisis de orina completo, la prueba de la cistatina B y los marcadores renales funcionales en un plazo de 24-48 horas.

El aumento de la concentración de la cistatina B en una orina con una concentración alterada y una SDMA y una creatinina séricas fuera de los valores del intervalo de referencia, sugiere que la lesión renal activa/aguda es probable. En estos casos, se deben controlar las deficiencias renales existentes y realizar un seguimiento de los pacientes para detectar alteraciones bioquímicas y de la diuresis, y considerar el uso de otras pruebas diagnósticas como el diagnóstico por imagen, el cociente proteína:creatinina en orina, el cultivo de orina y la susceptibilidad a la CMI. Una concentración de cistatina B < 100 ng/ml indica que no existe lesión renal en el momento de la prueba. En caso de sospecha de lesión renal a pesar de unos resultados dentro de lo esperado, se debe repetir el análisis de orina y la prueba de la cistatina B en un plazo de 5-7 días.

En condiciones experimentales, se ha demostrado que el hclato de doxiciclina interfiere en la recuperación de la cistatina B en orina en muestras enriquecidas con concentraciones de cistatina B inferiores a 250 ng/ml.<sup>17</sup>

## Requisitos de la muestra

Para la prueba IDEXX Cystatin B solo se aceptarán muestras de orina de caninos y felinos domésticos en un recipiente estéril sin aditivos. La recogida de muestras puede incluir cistocentesis, cateterismo o micción espontánea (preferentemente a la mitad de la micción). Se requiere refrigeración; no se recomienda la congelación.

## Estabilidad de las muestras

La estabilidad de la cistatina B en la orina canina y felina se midió en muestras conservadas a 4°C durante 14-16 días. Se determinó que las muestras se mantuvieron estables durante al menos 10 días de 2°C a 8°C. No se recomienda la congelación.

### Referencias

- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med.* 1997;11(2):58-64. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x
- Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med.* 2008;22(2):301-308. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.00663.x
- Rimer D, Chen H, Bar-Nathan M, Segev G. Acute kidney injury in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med.* 2022;36(2):609-618. doi:10.1111/jvim.16375
- Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):1-14. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.003
- Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):961-993. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.011
- Gordin E, Gordin D, Viitanen S, et al. Urinary clusterin and cystatin B as biomarkers of tubular injury in dogs following envenomation by the European adder. *Res Vet Sci.* 2021;134:12-18. doi:10.1016/j.rvsc.2020.11.019
- Harjen HJ, Anfinsen KP, Hultman J, et al. Evaluation of urinary clusterin and cystatin B as biomarkers for renal injury in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *Top Companion Anim Med.* 2022;46:100586. doi:10.1016/j.tcam.2021.100586
- Bar-Nathan M, Chen H, Rimer D, Segev G. Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases. *J Vet Intern Med.* 2022;36(3):1024-1031. doi:10.1111/jvim.16435
- Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, et al. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):995-1013. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- Cowgill L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society. 2016. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/pdf/4\_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf
- Syme H. CKD early diagnosis. International Renal Interest Society. 2019. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/education/early\_diagnosis.html
- Fattah H, Layton A, Vallon V. How do kidneys adapt to a deficit or loss in nephron number? *Physiology.* 2019;34(3):189-197. doi:10.1152/physiol.00052.2018
- Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):629-646. doi:10.1038/nrneph.2017.107
- Segev G, Vaden S, Ross S, et al. Urinary cystatin B differentiates progressive versus stable stage I chronic kidney disease in dogs [ACVIM Abstract NU27]. *J Vet Intern Med.* 2022;36(6):2433-2434. doi:10.1111/jvim.16541
- Hezzell MJ, Foster JD, Oyama MA, et al. Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. *Vet J.* 2020;255:105420. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105420
- Dunaevich A, Chen H, Musseri D, et al. Acute on chronic kidney disease in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2507-2515. doi:10.1111/jvim.15931
- Data on file at IDEXX Reference Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.

\*IRIS is the International Renal Interest Society.

Published October 2023

La información contenida en este documento es meramente indicativa. Como sucede con cualquier diagnóstico o tratamiento, debe emplear su criterio clínico con cada paciente basado en una evaluación completa del mismo que incluya anamnesis, cuadro clínico y datos analíticos completos. Respecto a cualquier tratamiento farmacológico o programa de seguimiento, debe consultar el prospecto para obtener una completa descripción de las dosis, indicaciones, interacciones y precauciones.

© 2023 IDEXX Laboratories, Inc. Todos los derechos reservados. • 09-2691009-00

Todas las marcas ®/TM son propiedad de IDEXX Laboratories, Inc. o de sus filiales en Estados Unidos y/o en otros países. La política de privacidad de IDEXX se puede consultar en idexx.com.