

Un ligero aumento de la SDMA revela un mayor riesgo de enfermedad renal y suele considerarse el indicador más temprano



Conclusiones principales del estudio

- Tras un único aumento leve de la SDMA, había un 72 % de probabilidad de presentar un aumento recurrente de la SDMA en un año.
- El 81 % de los animales con una SDMA ligeramente elevada de forma persistente tenía la creatinina dentro del intervalo de referencia cuando aumentó la SDMA por primera vez.
- La mitad de los perros y gatos presentaba un aumento de la creatinina al año de presentar aumento de la SDMA persistente.
- Los aumentos de la SDMA y la creatinina justifican las pruebas de seguimiento. Los datos del estudio sugieren realizar el seguimiento en el plazo de un mes, puesto que esperar más tiempo podría suponer un retraso en el diagnóstico o la progresión de la enfermedad.

Introducción

Identificar de forma temprana el deterioro de la función renal y empezar el tratamiento adecuado prolonga la vida de los pacientes^{1,2,3}. Esto destaca la importancia de la dimetilarginina simétrica (SDMA) como biomarcador temprano de la tasa de filtración glomerular (TFG), cuya concentración aumenta con la pérdida de tan solo un 25 % de la función renal^{4,5}.

Las concentraciones de SDMA ligeramente elevadas (resultados entre 15-19 $\mu\text{g}/\text{dl}$) constituyen el 57 % del total de muestras con concentraciones elevadas de SDMA según los Laboratorios de Referencia IDEXX. Se requiere más claridad en cuanto a las implicaciones de un leve aumento de la concentración de SDMA en los resultados del paciente. Un aumento leve de la concentración de SDMA puede ser el primer signo de un deterioro progresivo de la función renal, o puede ser una señal de un episodio agudo que se resolverá. La evolución clínica y el resultado de la enfermedad renal en gatos y perros suelen ser inciertos.

El objetivo de este estudio es proporcionar una expectativa de referencia para la evolución clínica en pacientes con una concentración de SDMA ligeramente elevada, evaluando la frecuencia de la persistencia de estos resultados (con repetidos casos de SDMA por encima del intervalo de referencia) y cuando la concentración de creatinina también está aumentada. Además, examina varios cronogramas de seguimiento para recomendar cuándo realizar más pruebas.

La Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS), junto con IDEXX, proporcionan información sobre cómo estadificar la enfermedad renal y sobre qué medidas de seguimiento hay que tomar cuando se sospecha de la existencia de una enfermedad renal^{6,7}. Este estudio se basa en estos recursos examinando las tendencias de los marcadores renales de miles de gatos y perros a lo largo de un año tras el aumento inicial de la SDMA, con un énfasis particular en los animales con resultados de SDMA ligeramente sobre el intervalo de referencia.

Diseño del estudio

Para este estudio se tuvieron en cuenta todos los paneles bioquímicos de perros y gatos de Estados Unidos enviados a los Laboratorios de Referencia IDEXX en un periodo de inscripción de 22 meses desde julio de 2015. Los animales debían tener entre 1 y 25 años de edad y debían contar con al menos 3 paneles

bioquímicos incluyendo la prueba IDEXX SDMA® realizada durante el periodo de inscripción.

Con el fin de limitar la inclusión de pacientes con un deterioro renal presente, el primer resultado (T0) tenía que estar dentro del intervalo de referencia (IR) de SDMA y creatinina (SDMA $\leq 14 \mu\text{g}/\text{dl}$ y creatinina $\leq 2,3 \text{ mg}/\text{dl}$ en gatos y creatinina $\leq 1,5 \text{ mg}/\text{dl}$ en perros). El segundo resultado (T1) no tenía restricciones de valor. Solo había que seguir un resultado bioquímico acorde con los requisitos de T0. El tercer resultado (T2) tenía que producirse entre 14 días y 12 meses después del T1. Este resultado y todos los siguientes resultados bioquímicos se emplearon para evaluar la probabilidad de un futuro aumento de las concentraciones de SDMA, la concordancia de la creatinina y para examinar los plazos de seguimiento. Para el estudio fueron de interés los 16 454 gatos y 16 523 perros en los que las concentraciones de SDMA T1 superaban el límite máximo del IR (14 $\mu\text{g}/\text{dl}$) y la comparación de probabilidad de un aumento de la concentración de SDMA en la siguiente prueba con la de los 43 764 gatos y 112 999 perros, cuya concentración de SDMA T1 estaba dentro del IR.

Métodos

La probabilidad de un aumento de la concentración de SDMA en la siguiente prueba se calculó en forma de porcentaje de concentraciones de SDMA en T2 sobre el IR y se presentaron con intervalos de un 95 % de confianza calculados mediante el método exacto binomial. Se empleó el estimador de Aalen-Johansen para las intensidades de transición acumulativas con el fin de calcular la probabilidad de que los resultados de creatinina superaran el IR en cualquier momento tras un aumento de la SDMA⁸. Se emplearon pruebas de equivalencia para comparar las probabilidades de persistencia de gatos y perros con concentraciones de SDMA T1 de 15-19 $\mu\text{g}/\text{dl}$ con pruebas de seguimiento en 1 mes con aquellos con seguimiento entre 1 y 6 meses y aquellos entre 6 y 12 meses. Se empleó un umbral de equivalencia de $\pm 5 \%$ de probabilidad de aumento persistente de la concentración de SDMA en el seguimiento (T2) con un nivel de significación del 5 % ($P < 0,05$) tras ajustar múltiples comparaciones mediante el método de Holm-Bonferroni.

Este estudio estaba limitado por la dependencia de los datos recogidos de forma retrospectiva, es decir, los gatos y perros del estudio tenían diagnósticos, tratamientos y resultados desconocidos. Además, el requisito del estudio de que los animales se hubieran sometido a tres o más paneles bioquímicos puede haber distorsionado la muestra en favor de los animales que recibieron más atención veterinaria o con un peor estado de salud que aquellos que no se sometieron a pruebas de diagnóstico regulares. Este estudio también puede haberse visto limitado por el sesgo de supervivencia, puesto que los animales que murieron antes de someterse a tres paneles bioquímicos no se tuvieron en cuenta. Los datos del estudio no incluyeron animales para los que no se realizaron pruebas de seguimiento con el fin de controlar el aumento de los marcadores renales. El uso de los resultados de las pruebas disponibles significa que los tiempos entre los paneles bioquímicos variaron y que se vieron influenciados por variables confusas y desconocidas, y es posible que no representen todas las actividades de seguimiento.

Resultados

La figura 1 muestra la probabilidad de una mayor concentración de SDMA T2 para cada una de las concentraciones de SDMA T1. Los animales con concentraciones de SDMA T1 por debajo del IR ($\leq 14 \mu\text{g/dl}$) presentaban una probabilidad de un aumento de la concentración de SDMA T2 de tan solo el 9%. La probabilidad media de todos los animales con una ligera concentración elevada de SDMA (15-19 $\mu\text{g/dl}$) fue del 48%, más de cinco veces la de los animales con una concentración de SDMA T1 dentro del IR. De los gatos y perros con un ligero aumento de SDMA T1 que no persistieron en T2, casi la mitad presentó un aumento adicional de la concentración de SDMA a lo largo del año. Esto demuestra que tras un ligero aumento de la concentración de SDMA, existe un riesgo del 72% de que la TFG siga debilitándose en el periodo de un año (figura 2).

Probabilidad de aumento de la SDMA en el seguimiento por la concentración de SDMA T1

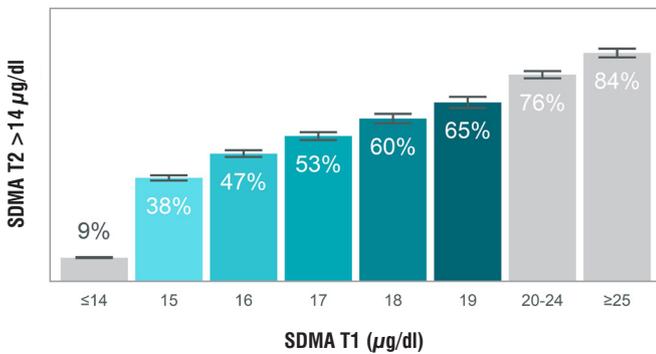


Figura 1. La probabilidad de aumento de la SDMA en el seguimiento aumenta de forma proporcional con la concentración de SDMA T1

Porcentaje de riesgo de aumento de la concentración de SDMA en las pruebas de seguimiento tras una concentración de SDMA T1 ligeramente aumentada

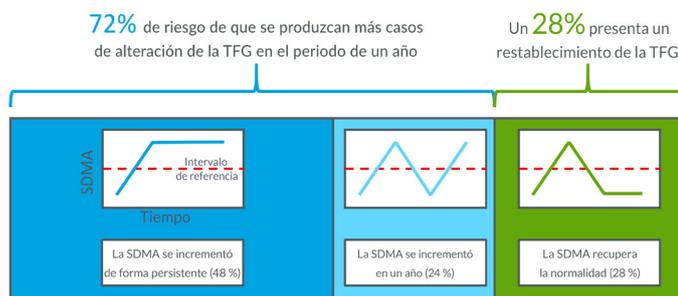


Figura 2. El 72% de los perros y gatos con un aumento ligero de concentración de SDMA presenta otra concentración de SDMA sobre el IR en el periodo de 1 año

La figura 3 muestra el porcentaje de perros y gatos con una concentración elevada de creatinina y con un aumento persistente de SDMA (SDMA T2 > 14 $\mu\text{g/dl}$) y que habían mostrado un ligero aumento de la concentración de SDMA T1. En T1, solo un 19% de estos animales presentaba un aumento de creatinina simultáneo, que aumentó al 48% en un año.

Se realizaron pruebas de seguimiento SDMA T2 en varios intervalos de tiempo. Para determinar si el momento de la prueba de seguimiento influye en la probabilidad de que la concentración de SDMA siga siendo elevada, este estudio comparó la probabilidad de persistencia de las concentraciones de SDMA ligeramente elevadas cuando los casos se someten a un seguimiento en el periodo de 1 mes, de entre 1 y 6 meses, y de entre 6 meses y 1 año desde la detección del aumento inicial. Las probabilidades de persistencia fueron equivalentes dentro de $\pm 5\%$ (1-6 meses: $P < 0,001$; 6-12 meses: $P < 0,001$).

Porcentaje de pacientes con aumento de la creatinina representados en los intervalos de tiempo tras la detección de una concentración elevada de SDMA T1.

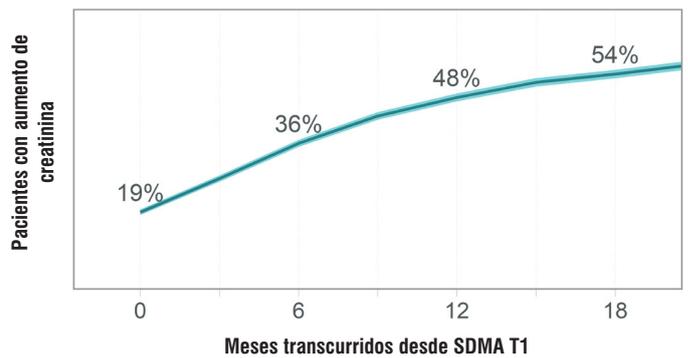


Figura 3. Las concentraciones de SDMA ligeramente elevadas y persistentes suelen preceder a un aumento de la creatinina

Discusión

Este estudio demuestra que las concentraciones de SDMA ligeramente elevadas son, a menudo, el primer indicador de un deterioro de la TFG y que persisten con frecuencia. También identifica la frecuencia, el marco temporal general y los patrones de evolución de los biomarcadores renales funcionales. En particular, la probabilidad de que el incremento de la SDMA persista aumenta de forma considerable dentro de aumento ligero por sobre el IR de SDMA (15-19 $\mu\text{g/dl}$) y mayor. La probabilidad de que continúe la alteración de la TFG en la siguiente prueba es del 48% y representa un riesgo cinco veces superior frente a la población de pacientes que no tienen una concentración de SDMA elevada en la prueba anterior. En conjunto, estos aspectos constituyen una evidencia sólida para la investigación clínica y el seguimiento de una única concentración de SDMA ligeramente sobre el intervalo de referencia. Las probabilidades de persistencia a lo largo del rango de concentraciones de la SDMA son similares a las de la creatinina (datos no publicados de IDEXX)⁹, aunque una importante diferencia es que un aumento ligero de la concentración de SDMA es el único indicador de disminución de la TFG en el 81% de ocasiones en los casos persistentes.

No se espera que todos los casos de alteración de la TFG persistan, y los posibles motivos para que las concentraciones de SDMA regresen al IR incluyen un tratamiento satisfactorio^{10,11} (por ejemplo, fluidos, antibióticos, control de la hipertensión, dieta), compensación renal^{11,12}, recuperación de un suceso agudo (por ejemplo, deshidratación, toxicidad), enfermedad renal crónica temprana (concentraciones de SDMA en o cerca del IR)¹³, y la variabilidad biológica o analítica. Este estudio examinó el riesgo de una mayor alteración de la TFG en la población para la que la SDMA indicaba una TFG restaurada tras una concentración inicial ligeramente elevada de la SDMA. En este estudio, cuando las concentraciones de SDMA ligeramente elevadas regresaron al IR y hubo más pruebas a partir de ese año, el 46 % de los pacientes presentó otro aumento de la SDMA. Esto sugiere que un único aumento de la SDMA indica que los pacientes tienen una probabilidad muy superior de sufrir una alteración de la TFG en el futuro que la población de control, incluso si esta alteración pareciera restablecerse en las pruebas de seguimiento.

El examen longitudinal sobre cuándo los pacientes con concentraciones de SDMA ligeramente elevadas de forma persistente, también desarrollaron un aumento de la creatinina, demuestra la secuencia y los momentos a lo largo del tiempo en los que muchos pacientes experimentan la progresión de la enfermedad renal temprana o la alteración constante de la TFG. Los datos muestran que los aumentos en la SDMA precedieron con mayor frecuencia a los aumentos de creatinina, y que en el plazo de un año tras el leve aumento inicial de la concentración de SDMA, casi la mitad de los gatos y perros también presentaban un aumento de creatinina. Esta evidencia apoya en gran medida los informes anteriores que afirman que la SDMA es un indicador más sensible y temprano de la disminución de la TFG que la creatinina^{4,5,14} y proporciona unos tiempos medios para los indicadores renales séricos en un entorno clínico empezando por concentraciones de SDMA ligeramente elevadas.

Las pruebas de seguimiento pueden permitir el diagnóstico de la enfermedad renal o identificar la resolución de la alteración de la TFG. Tan solo el 16 % de los resultados de SDMA con un ligero aumento en este estudio se sometieron a un seguimiento en el plazo de un mes, aunque la probabilidad de persistencia es equivalente para todos los seguimientos efectuados en el periodo de un año. Las pruebas tempranas pueden conducir a un diagnóstico precoz antes de que la creatinina aumente y puede conllevar intervenciones más satisfactorias.

Conclusión

Este estudio demuestra la importancia de reconocer e investigar una única concentración de SDMA ligeramente elevada. Una concentración de SDMA ligeramente elevada con un seguimiento del diagnóstico adecuado puede llevar a diagnosticar una alteración continua de la TFG y, posiblemente, una enfermedad renal. Estos hallazgos establecen un marco cronológico para la progresión y respaldan la recomendación de realizar los diagnósticos de seguimiento, incluyendo la prueba IDEXX SDMA® en el primer mes desde la primera detección del aumento de su concentración. El presente estudio enfatiza que, incluso con el restablecimiento de la TFG, se justifica el control en serie de la SDMA y la creatinina.

Referencias

1. Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1111-1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x
2. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235-242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
3. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *JAVMA.* 2002;220(8):1163-1170. doi:10.2460/javma.2002.220.1163
4. Nability MB, Lees GE, Boggess MM, et al. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29(4):1036-1044. doi:10.1111/jvim.12835
5. 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. *J Vet Intern Med.* 2014;28(6):1676-1683. 1683. doi:10.1111/jvim.12445
6. IDEXX Laboratories. IDEXX SDMA algorithm. www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf. Último acceso: 26 de marzo de 2020.
7. International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD (modificación 2019). www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Último acceso: 26 de marzo de 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15-27.
9. Datos en archivo de IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine, EE. UU. (ID: 091_191231143138)
10. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M, et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153654. doi:10.1371/journal.pone.0153654
11. Dicker SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol.* 1971;219(3):507-523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675
12. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev.* 1979;59(1):137-164. doi:10.1152/physrev.1979.59.1.137
13. Relford R, Robertson J, Clements C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):941-960. doi:10.1016/j.cvs.2016.06.010
14. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2016;30(3):794-802. doi:10.1111/jvim.13942