

Aplicaci3n del ratio NGAL urinario / creatinina (UNGALC) como biomarcador precoz de enfermedad renal cr3nica producida por *Leishmania infantum*

Mariano Jose Morales Amella¹, Paz Peris², Moreno Benardino², Esteban Gil Adriana², Ares-Gomez Sara², Ortega P.³, Cortes Alberto², Gomez-Ochoa Pablo², Gasc3n Manolo², Castillo Juan Antonio²

1) Laboratorios Albeitar 2) Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza
3) Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Barcelona, Spain

OBJETIVOS DEL TRABAJO

La leishmaniosis visceral canina, producida por el protozoo *Leishmania infantum*, es una enfermedad endémica y ampliamente distribuida por la cuenca Mediterránea. Debido al dep3sito de inmunocomplejos se produce, entre otros procesos, una glomerulonefritis junto a una enfermedad cr3nica renal que puede llevar a fallo renal irreversible si no se detecta a tiempo (Koutinas and koutinas, 2014).

El tratamiento de la leishmaniosis canina, en ciertos estadios de la enfermedad, se basa en el estado renal y este se valora según las recomendaciones del IRIS en funci3n de los valores de creatinina sérica y el UPC, ya que la proteinuria es uno de los primeros signos de lesi3n renal en perros con dicha enfermedad (Palacio *et al.*, 1995).

La biopsia renal se considera la prueba de referencia para diagnosticar la enfermedad renal en estados incipientes, sin embargo se trata de una técnica invasiva y complicada que no se realiza de manera rutinaria en la clínica (Cianciolo *et al.*, 2016). Por ello, existe la necesidad de buscar nuevos biomarcadores para que dicha detecci3n sea lo más precoz posible.

El objetivo del estudio ha sido valorar la proteína NGAL, expresada como el ratio NGAL urinario / creatinina urinaria (UNGALC), como biomarcador precoz de daño renal en perros infectados con *L. infantum*, comparándolo con el ratio UPC. Además, se relacionaron ambos parámetros con las lesiones renales valoradas mediante histología para confirmar el origen renal de la proteína a estudio

MATERIAL Y MÉTODO

32 perros de la raza beagle pertenecientes a un estudio experimental, se infectaron con 10⁸ promastigotes /mL y tres animales se usaron como control negativo. Un año tras la infecci3n se obtuvieron muestras de suero y orina.

Se establecieron 4 grupos de enfermedad cr3nica basándose en las recomendaciones de IRIS, 2015, teniendo en cuenta el UPC y la azotemia como en un estudio realizado por García-Martínez *et al.* (2015). Se consider3 grupo 1 a los animales no proteinúricos y no azot micos, grupo 2 a los proteinúricos "borderline" no azot micos, grupo 3 a los proteinúricos y no azot micos y grupo 4 a los proteinúricos y azot micos.

Se calcul3 la concentraci3n de NGAL en orina mediante un Kit de ELISA comercial específico para la especie canina y junto a la detecci3n de la creatinina urinaria, se obtuvo el ratio NGAL urinario / creatinina urinaria (UNGALC).

Se realiz3 un estudio histopatol3gico del tejido renal mediante técnicas de rutina donde se evaluaron las lesiones según Cianciolo y Mohr (2016). En este caso, se realizaron tres grupos donde el grupo 1 correspondía a animales

sin lesión glomerular, grupo 2 a animales con menos del 50% de los glomérulos afectados y grupo 3 a animales con más de 50% de los glomérulos afectados.

RESULTADOS

El análisis estadístico de los resultados indicó que el ratio UNGALC aumenta de manera significativa en los animales proteinúricos “borderline” (grupo 2) respecto a los animales sin daño renal (grupo 1) ($p < 0,024$).

Respecto a la comparación de los parámetros bioquímicos con las lesiones renales, se observó que tanto UNGALC como UPC aumentaban progresivamente con la intensidad de la lesión glomerular, mostrando diferencias significativas entre los diferentes grupos. Sin embargo, cabe destacar que el ratio UNGALC mostró menos dispersión de los datos que el UPC

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La proteína NGAL es uno de los marcadores más prometedores tanto en medicina humana como animal (Abella et al., 2015).

Este es el primer trabajo en el que se valora el ratio UNGALC en perros infectados con *L. infantum* y ha evidenciado que la proteína NGAL detecta lesiones incipientes con proteinuria leve y que, por lo tanto, es más sensible que el UPC para detectar la patología renal. En este estudio ningún animal se clasificó como proteinúrico y azotémico (grupo 4) con lo que no se pudo valorar su comportamiento cuando el daño es muy avanzado.

La proteína NGAL puede asociarse a lesiones de tipo tubular o tubulointersticial (Bolignano et al., 2008; Cianciolo et al., 2016) o a lesiones glomerulares (Kuwabara et al., 2009). En nuestro estudio las lesiones detectadas fueron glomerulares y con los resultados obtenidos se puede confirmar que el ratio UNGALC detecta dicha lesión de forma más robusta que el UPC.

En conclusión, la proteína NGAL es capaz de detectar el daño renal causado por *L. infantum* y, además, lo hace antes que el UPC, con lo que se recomienda como biomarcador precoz de daño renal crónico

BIBLIOGRAFÍA

Abella, V., Scotece, M. et al., 2015. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 20, 565–571.

Bolignano, D., Donato, V., et al., 2008. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am. J. Kidney Dis.* 52, 595–605.

Cianciolo, R. and Mohr, F., 2016. Urinary system. En: Grant Maxie, M. (Ed). *Jubb, Kenedy and Palmer's, Pathology of domestic animals*. St Louis, Missouri: Elsevier. 6th, vol 2, pp 401-410.

Cianciolo, R., Hokamp, J., Nabity, M., 2016. Advances in the evaluation of canine renal disease. *Vet. J.* 215, 21–29.

García-Martínez, J.D., Martínez-Subiela, S., et al., 2015. Urinary ferritin and cystatin C concentrations at different stages of kidney disease in leishmaniotic dogs. *Res. Vet. Sci.* 99, 204–207.

Koutinas, a F. and Koutinas, C.K., 2014. Pathologic mechanisms underlying the clinical findings in canine leishmaniasis due to *Leishmania infantum*/chagasi. *Vet. Pathol.* 51, 527–38.

Kuwabara, T., Mori, K., et al., 2009. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 75, 285–294.

Palacio, J., Liste, F., Gascón, M., 1995. Urinary protein/creatinine ratio in the evaluation of renal failfure in canine

leishmaniasis. Vet. Rec. 137, 567–568