

# XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias

26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA



## Uso de biomarcadores en urgencias y cuidados intensivos veterinarios

Luis Bosch Lozano, LV, MSc, Dipl. ACVECC, Dipl. ECVECC

Servicio Urgencias y Medicina INTensiva FHCV UAB, Barcelona

El uso de biomarcadores ha ganado mucha fuerza en los últimos años en medicina veterinaria. Numerosas son las publicaciones que podemos encontrar actualmente pero pocos son los usos clínicos que hasta ahora hemos podido desprender del uso de los biomarcadores más recientes. No obstante, algunos de ellos ya se han instalado en nuestra práctica diaria y otros se encuentran en la búsqueda del camino para ello. El objetivo de la charla será presentar y discutir aquellos que tienen una mayor relevancia para nuestra especialidad de emergencias y cuidados intensivos (ECC).

En primer lugar cabe definir lo que entendemos por biomarcador. De acuerdo con la USA FDA (Food and drug administration de los estados unidos de américa) un *biomarcador es un parámetro medible y que sirve como indicador de un proceso biológico normal, de una respuesta patogénica o de una respuesta tras una intervención clínica*<sup>1</sup>. El mismo organismo (FDA) ha clasificado los biomarcadores en siete grupos: seguridad, monitorización, respuesta, predicción, pronóstico, susceptibilidad, riesgo y diagnóstico.

El biomarcador ideal debería cubrir ciertas condiciones como son una alta sensibilidad, especificidad, alto valor pronóstico, correlacionar adecuadamente con el grado de enfermedad del paciente, y que sea barato, rápido, fácil de medir y mínimamente invasivo. Todas estas características son las que buscamos y que hacen que hasta el día de hoy hayamos tenido mayor o menor éxito en su descubrimiento y uso.

El uso que actualmente más nos interesa en ECC es el diagnóstico rápido, monitorización, respuesta a tratamiento y valor pronóstico. Los biomarcadores más utilizados actualmente en ECC los podemos agrupar por sistemas, lo cual permite desde un punto de vista didáctico entender de una forma más sencilla donde nos encontramos actualmente. Así bien, estos grupos Englobarían biomarcadores: urinarios, cardíacos, sepsis-inflamación, función endotelial y pancreatitis.

### **Biomarcadores urinarios en ECC**

Actualmente uno de los campos de mayor interés para los clínicos de ECC incluye el diagnóstico, monitorización y pronóstico del daño renal agudo. Dentro de este sector encontramos varios biomarcadores, entre los cuales los más utilizados son el NGAL (marcador de daño tubular), cistatina-C (marcador de disfunción glomerular y daño tubular proximal) y KIM-1 (marcador de daño tubular). Otros como el SDMA no parecen tener lugar hoy en día en el ámbito de ECC ya que no permiten diferenciar el daño renal agudo del crónico.

El NGAL (*neutrophil gelatinase associated lipocalin*) es una pequeña glicoproteína que se expresa en niveles muy bajos en tejidos de renales, pulmonares, en estómago y colon. La expresión del NGAL aumenta significativamente cuando se daña el epitelio, por ejemplo en pacientes sépticos. El NGAL renal aumenta de manera significativa tras un daño isquémico o tóxico agudo y es muy fácilmente realizable mediante ELISAs comerciales. Los valores de NGAL en plasma y orina parecen aumentar en pacientes azotémicos con respecto a los no azotémicos. Ciertos estudios ya han podido determinar su aumento en orina tras procesos anestésicos en los que se ha producido daño renal agudo y permiten así detectar el daño de manera temprana. Asimismo, los valores plasmáticos de NGAL son significativamente más altos en pacientes con daño renal agudo frente a pacientes con enfermedad renal crónica, haciéndolo una herramienta útil para diferenciar estos dos procesos<sup>3</sup>.

La cistatina-C es un inhibidor de la proteasa cisteína de bajo peso molecular que se sintetiza y libera en la sangre de manera constante por todas las células nucleadas. Se filtra totalmente a nivel glomerular y se reabsorbe completamente a nivel del túbulo proximal. La cistatina-C urinaria aumenta rápidamente en pacientes con daño tubular renal<sup>4</sup>. Actualmente no existen kits específicos de veterinaria para determinar cistatina-C pero si se han adaptado algunos de humana para poder ser utilizados en perros y gatos<sup>5</sup>.

El KIM-1 es una molécula que parece liberarse tras el daño isquémico o tóxico de los túbulos proximales, los cuales se diferencian y sobre-expresan esta molécula. Esta proteína transmembrana se rompe proteolíticamente y sus fragmentos son fácilmente detectables en orina. Su importancia clínica radica en su rápido aumento en orina (horas) tras un daño renal, y por ello puede ser un indicador de daño renal agudo. El KIM-1 no parece estar influenciado por enfermedad renal crónica y por ahora ha sido descrito tanto en perros como en gatos<sup>6</sup>.

## **Biomarcadores cardíacos en ECC**

En este grupo los biomarcadores más utilizados en ECC incluyen las troponinas cardíacas (cTnI) y los péptidos natriuréticos.

La troponina I es una de las tres proteínas reguladoras con unión actina-miosina que podemos encontrar en los cardiomiocitos. El daño en los miocitos conlleva la liberación de estas proteínas en circulación. La isoforma cardíaca cTnI es específica de tejido cardíaco y se asocia con daño o necrosis de los cardiomiocitos. A pesar de ser específica de tejido cardíaco, no ayuda a determinar la causa y puede estar aumentada en perros con miocarditis, daño traumático, enfermedad cardíaca crónica o bien en enfermedades con origen no cardíaco<sup>7</sup>. En general las troponinas cardíacas reflejan la gravedad del daño cardíaco y se encuentran correlacionadas inversamente con la morbilidad y mortalidad<sup>7</sup>. Actualmente existen tests de detección rápida como por ejemplo el comercializado por I-stat. El uso clínico del cTnI se suele centrar en la medición seriada ya que ciertos estudios han podido observar una correlación en su mejoría según disminuyen los valores. Por el contrario si estos valores permanecen elevados es necesario investigar más a fondo la causa y/o tratarla. También se ha descrito la determinación de cTnI en gatos para poder distinguir entre gatos con enfermedad cardíaca y gatos sanos<sup>8</sup>.

El péptido natriurético ANP y BNP los producen como precursores los cardiomiocitos, como respuesta a un daño atrial o ventricular. Estos precursores se rompen en fragmentos conocidos como terminal-N y terminal-C los cuales se unen a receptores vasculares y renales específicos para así causar vasodilatación y diuresis. La mayoría de estudios se han centrado en el estudio del NT-proBNP y han podido correlacionar un aumento en plasma según la gravedad de la enfermedad que padece el paciente. Al igual que los otros biomarcadores, éste debe entenderse también en el contexto del resto de hallazgos clínicos. Actualmente este biomarcador ha recibido una especial atención ya que su medición en plasma o en líquido pleural, ha permitido diferenciar tanto en perros como en gatos enfermedad cardíaca de pulmonar<sup>9,10</sup>. Cabe tener en cuenta que cualquier enfermedad que provoque un daño atrial o ventricular es susceptible de incrementar los valores de NT-proBNP y este aumento no nos ofrece ningún diagnóstico acerca de la enfermedad cardíaca que pueda o no padecer el paciente. Sin embargo unos valores elevados deben alertar al clínico para así investigar una posible enfermedad cardíaca mediante el uso de otras pruebas como la ecocardiografía. Para el lector interesado el siguiente artículo puede ser de gran utilidad<sup>11</sup>: *Cardiac troponins in dogs and cats. Langhorn and Willessen. J Vet Intern Med. 2016 Jan-Feb;30(1):36-50*

## **Biomarcadores en sepsis e inflamación en ECC**

Dentro de este grupo vuelven a ser numerosos los biomarcadores que nos encontramos, siendo éste un área de investigación muy prolífico en los últimos años. La proteína C reactiva, varias citoquinas y la procalcitonina son las más destacadas en nuestro área.

La proteína C reactiva es una proteína plasmática ampliamente conservada que funciona como un receptor de reconocimiento de patrones específico para patrones moleculares de daño o patógenos. Forma parte de la respuesta inmune innata y se sintetiza rápidamente tras un daño o infección. Esta proteína ha sido ampliamente estudiada y su aumento asociado a numerosos procesos inflamatorios, pero hasta el día de hoy no ha permitido diferenciar pacientes sépticos de pacientes no sépticos, ni tampoco establecerse como parámetro para el pronóstico del paciente<sup>12</sup>.

Las citoquinas como el TNF-alfa parece ser un área de interés pero estudios recientes no muestran resultados muy alentadores<sup>12</sup>.

La procalcitonina es el precursor de la calcitonina y al menos en medicina humana ha mostrado ser un buen marcador de sepsis. En veterinaria este biomarcador ha mostrado resultados alentadores en estudios publicados en los últimos años en perros en este mismo sector aunque todavía parece haber un trecho hasta su establecimiento en la clínica<sup>13,14</sup>.

## **Biomarcadores en pancreatitis en ECC**

La lipasa pancreática canina y sus tests de detección rápida es probablemente uno de los test para biomarcadores más ampliamente reconocidos y utilizados en la clínica diaria. El test comercial es un ELISA con una buena especificidad (80-95%) y que permite descartar enfermedad en la mayoría de los casos.

La elastasa pancreática parece ser un marcador sensible de pancreatitis en perros, por ahora evaluada en modelos experimentales de pancreatitis hemorrágica<sup>15</sup>.

## **Biomarcadores de función endotelial en ECC**

El factor de von willebrand es utilizado en medicina humana como un marcador de daño endotelial. Sin embargo en medicina veterinaria son pocos los estudios que hayan evaluado el factor de vW en perros y los que lo han hecho no han mostrado resultados que nos permitan considerarlo actualmente como un buen marcador. En gatos con enfermedad cardíaca el factor de vW también ha sido estudiado y tampoco ha demostrado ser un buen marcador de daño endotelial<sup>16</sup>.

La endotelina-1 es un péptido vasoconstrictor con otros efectos cardiovasculares como activación del RAAS, estimulación simpática, etc. En el ámbito clínico el precursor de la molécula conocido como big-ET parece ser más útil dada su mayor vida media. Un estudio en perros pudo mostrar que los perros con cardiomiopatía dilatada mostraban valores de big-ET elevados y estos correlacionaban con un mejor tiempo de supervivencia<sup>17</sup>. La endotelina también ha mostrado valores elevados en perros con enfermedades neoplásicas y en este momento, el rol que puede desarrollar la ET-1 en el diagnóstico de pacientes con enfermedad cardiopulmonar o neoplásica está todavía por determinar.

## **Bibliografía**

1. FDA website acceso:  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/UCM533161.pdf>
2. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute canine kidney injury. Lee YJ et al .BMC Vet Res 2012;8:248.
3. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with acute kidney injury or chronic kidney disease. Steinbach et al. JVIM 2014;28:264-269.
4. Cystatin C: current position and future prospects. Seronie et al. Clin Chem Lab Med 2008;46
5. Analytical validation of a human particle enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. Ghys et al. Vet Clin Path 2014;43:226-234.
6. Application of emerging biomarkers of acute kidney injury in development of kidney sparing polypeptide based antibiotics. Burt D, et al. Drug Chem Toxicol 2014; 37:204-212.
7. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. Oyama Ma and Sisson DD. JVIM 2004;18:831-839.

8. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. Connolly DJ<sup>1</sup>, Cannata J, Boswood A, Archer J, Groves EA, Neiger R. *J Feline Med Surg*. 2003 Aug;5(4):209-16.
9. Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay. Fox PR, et al. *J Vet Intern Med*. 2015 Jan;29(1):171-9.
10. Differentiation of Cardiac from Noncardiac Pleural Effusions in Cats using Second-Generation Quantitative and Point-of-Care NT-proBNP Measurements. M.J. Hezzell et al. *J Vet Intern Med*. 2016 Mar-Apr; 30(2): 536–542.
11. Cardiac troponins in dogs and cats. Langhorn and Willessen. *J Vet Intern Med*. 2016.
12. Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. Gommeren K et al. *J Vet Emerg Crit Care* 2018 Jan;28(1):9-19
13. Investigation of a commercial ELISA for the detection of canine procalcitonin. Floras et al. *J Vet Intern Med*. 2014 Mar-Apr;28(2):599-602
14. Plasma procalcitonin concentrations are increased in dogs with sepsis. Goggs R et al. *Vet Rec Open*. 2018 Apr 12;5(1)
15. Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding. Mansfield C. *Top Companion Anim Med* 2012;27:123-132
16. Hypercoagulability in cats with cardiomyopathy. Stokol T et al. *JVIM* 2008.
17. Plasma Big Endothelin-1, Atrial Natriuretic Peptide, Aldosterone, and Norepinephrine Concentrations in Normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. O'sullivan et al. *JVIM* 2008