UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

MEDICIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR POR CREATININA EXÓGENA EN PERROS SANOS

TESIS QUE PRESENTAN

MONSERRAT QUIROZ REGALADO

SERGIO MENDEZ DELGADILLO

PARA OBTENER EL TITULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:

MVZ ESP MC IGNACIO N. BARAJAS LOPEZ

COASESOR:

MVZ ESP NORMA AVILÉS TORRES

Morelia, Michoacán, Julio de 2012.

INDICE

Introducción	1
1.0 Marco teórico	4
1.1 Fisiología renal	4
1.2 Fisiología de la nefrona	4
1.3 Filtración glomerular	4
1.4 Insuficiencia renal crónica	6
1.5 Pruebas para diagnosticar insuficiencia renal	6
1.5.1 Análisis de sangre	6
1.5.2 Creatinina	7
1.5.2.1 Origen y metabolismo	7
1.5.3 Urea	10
1.5.4 Densidad urinaria	12
1.5.5 Imagenología diagnóstica	12
1.5.6 Biopsia renal	13
1.6 Tasa de filtración glomerular	13
1.6.1 Antecedentes de la determinación de la TFG	15
1.6.2 Indicaciones de TFG	15
1.7 Pruebas de aclaramiento (Depuración)	17
1.7.1 Elección de una prueba de aclaramiento	17
1.7.2 Aclaramiento de inulina	19
1.7.3 Medición de la TFG con marcadores radioactivos	20
1.7.4 Prueba de aclaramiento con iohexol	21
1.7.5 Reacciones secundarias de los marcadores iodados	23
1.7.6 Prueba de aclaramiento por Citatina C	23
1.7.7 Prueba de aclaramiento con creatinina endógena	24
1.7.8 Prueba de aclaramiento con creatinina exógena	25
1.8 Farmacoterapia y otros factores que pueden alterar los resultados	25
1.8.1 Causas de TFG disminuida	27
1.8.2 Causas de TFG aumentada	27
2.0 Justificación	28
3.0 Planteamiento del problema	28
4.0 Objetivos	29
4.1 Objetivo general	29

4.2 Objetivos específicos 29
5.0 Hipotesis 29
6.0 Material y métodos 30
6.1 Tipo de estudio 30
6.2 Reclutamiento de animales 30
6.2.1 Método empleado en el grupo 31
6.2.2 Criterios de inclusión 31
6.2.3 Criterios de exclusión 31
6.3 Obtención de muestras 32
6.4 Protocolo de aclaramiento de la creatinina exógena 33
6.5 Análisis farmacocinético 34
7.0 Resultados 35
8.0 Discusión 41
9.0 Conclusiones 45
10.0 Bibliografía consultada 46
11.0 Anexos 56

INTRODUCCIÓN

Los riñones tienen funciones vitales en el organismo, entre las que se incluyen la actividad reguladora del equilibrio hídrico, equilibrio ácido base, balance electrolítico, además en la presión arterial, dentro de las funciones endocrinas se produce el Factor eritropoyético renal, la síntesis de la vitamina D_3 , su forma activa (1,25 dihidroxicalciferol), y ser la vía de eliminación de varias hormonas, siendo la orina un vehículo para la eliminación de productos de desecho del organismo y de sustancias xenobióticas (Cunninghan, 2005).

Es aceptado que las enfermedades renales son un problema común en la clínica de pequeñas especies. La insuficiencia renal es aún una causa importante de morbilidad en especies pequeñas. El síndrome renal más común en estas últimas es la insuficiencia renal crónica. Desafortunadamente, en la mayoría es un problema idiopático; en consecuencia, el sitio del veterinario en el tratamiento de esta enfermedad se dirige a detectarla temprano y disminuir la progresión de la afección (Barajas, 2010).

En la Base de datos médicos veterinarios de la Universidad de Purdue, entre 1983 a 1992, se reportó que el 18% de los perros con insuficiencia renal tenían menos de 4 años de edad, el 17% entre 4 y 7 años, el 20% entre 7 y 12.5 años y el 45% más de 10 años. Durante este período, la prevalencia fue de 12.5 por cada 1000 y entre los de más de 15 años de 50 por cada 1000 (Polzin *et al*., 2007).

La insuficiencia renal puede diagnosticarse por métodos cualitativos y cuantitativos. Los primeros identifican la enfermedad pero describen mal la magnitud de la disfunción. El diagnóstico cualitativo de insuficiencia renal primaria se basa en detectar azotemia aunada a la capacidad para concentrar orina. En muchos casos, esta valoración cualitativa es el punto final del proceso diagnóstico y el inicio del terapéutico. En ciertos casos, es importante seguir más el caso desde el punto de vista diagnóstico mediante una valoración cuantitativa de la función renal (Krawiec y Itkin, 1997).

Sanderson (2005) menciona que uno de cada tres gatos y uno de cada cuatro perros geriátricos en Estados Unidos presentaron insuficiencia renal crónica, enfermedad que se considera progresiva e irreversible. Sin embargo, no se cuenta con estudios epidemiológicos en nuestro país de esta enfermedad. En una clínica veterinaria de la ciudad de Morelia se reportó a los problemas urogenitales como la cuarta causa de presentación a consulta (Maldonado, 2003).

Uno de los principales retos que tiene el clínico es ofrecer un diagnóstico, siendo las enfermedades renales un gran desafío en la medicina veterinaria ya que generalmente los signos clínicos son inespecíficos, por lo cual el uso del laboratorio clínico es una herramienta muy útil para detectar afecciones renales (Barajas, 2010).

Dentro de los analitos convencionales usados para valorar la función renal se encuentran la medición en sangre de la urea y creatinina, así como la medición en orina de la densidad urinaria. Sin embargo se ha encontrado que estos analitos tienen la limitante de ser poco sensibles, ya que estos se verán alterados solo cuando más del 60% de la masa renal ha dejado de funcionar (Polzin *et al.*, 2007).

La evaluación cuantitativa de la función renal en la práctica general en perros y gatos se ha mantenido esencialmente sin cambios durante más de 50 años. La Tasa de filtración glomerular (TFG) ha sido considerada como el mejor reflejo de la función renal en medicina humana y veterinaria ya que está directamente relacionada con la masa renal funcional. Sin embargo, debido a consideraciones prácticas y financieras se ha limitado el uso de esta prueba a los hospitales de enseñanza veterinaria, grandes hospitales privados y entornos de investigación. Como resultado, la mayoría de los veterinarios privados no realizan estudios de TFG y muchos no están familiarizados con las técnicas de pruebas de la TFG (Linnetz y Graves 2010).

La medición de la tasa de filtrado glomerular (TFG) es considerada la prueba idónea para cuantificar la función renal. La tasa de filtración glomerular mide el índice al cual los riñones eliminan y excretan desechos de la sangre (Krawiec y Itkin, 1997). La determinación de la TFG es considerada en general como el parámetro más importante de la cuantificación de la función renal (Frennby *et al.,* 1996).

1.0 MARCO TEORICO

1.1 Fisiología renal

Los riñones reciben alrededor del 25% del gasto cardiaco, filtran el plasma y los constituyentes plasmáticos de la sangre, y de este modo reabsorben de manera selectiva el agua y las sustancias útiles del filtrado y excretan finalmente el exceso y los productos de desecho del plasma (Frandson y Spurgeon, 1995). Además producen y liberan hormonas de gran importancia en el control de la presión sanguínea sistémica y en la producción de glóbulos rojos, siendo órganos vitales en la homeostasis corporal (Cunninghan, 2005).

1.2 Fisiología de la nefrona

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón. Está formada por glomérulos, cápsula de Bowman, túbulo contorneado proximal, asa de Henle y túbulo contorneado distal, continuado por el túbulo colector (figura 1) (Frandson y Spurgeon, 1995).

1.3 Filtración glomerular

Los glomérulos representan una extensa red capilar cubierta por una cápsula que forma un espacio que se abre al lumen tubular de la nefrona. La cápsula (Bowman o glomerular) tiene una pared doble, una estructura hueca con un espacio (cámara urinaria, espacio capsular o espacio de Bowman) entre las dos capas, continuas con el lumen del túbulo contorneado proximal. La membrana basal glomerular separa los podocitos de las células endoteliales capilares. Las paredes capilares glomerulares se forman de células endoteliales en extremo delgadas, fenestradas por una multitud de poros endoteliales. El endotelio capilar está en la membrana basal glomerular en el lado opuesto a los podocitos. Un tercer tipo de células glomerulares, las células mesangiales, situadas entre los capilares forman el tronco que soporta al glomérulo y estabiliza físicamente al asa capilar. Contiene

abundantes miofilamentos y es capaz de contraerse en respuesta a una variedad de estímulos (por ejemplo, angiotensina II, hormona antidiurética ADH). La contracción de las células mesangiales disminuye el calibre de todos los vasos adheridos y reduce la superficie glomerular para ultra filtrar (es decir, puede disminuir el coeficiente $K_f$de ultra filtración). Los glomérulos también tienen numerosos receptores para hormonas (paratormona, PTH) o sustancias vasodilatadores (PGE o prostaglandinas E_1 y E_2; prostaciclina PGI_2; acetilcolina; bradiquinina e histamina) y enzimas para la síntesis de varias hormonas (renina, PGI_2, PGE_2 y tromboxano A_2 o TXA_2) (Ruckebush*et al.*, 1991).

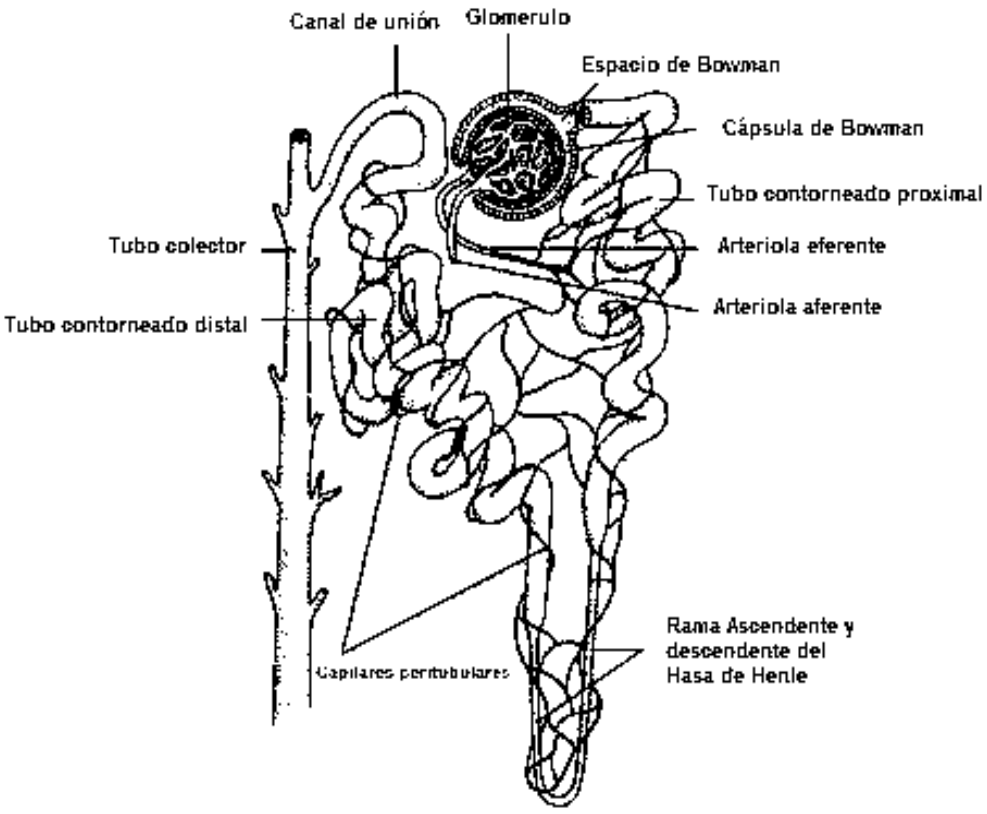


Figura 1. El nefrón y sus túbulos colectores (Banks, 1986).

1.4 Insuficiencia renal crónica

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC), es un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva e irreversible de las funciones renales. Clínicamente, se manifiesta cuando la función renal esta dañada en más de sus dos terceras partes (Cotard, 2003). La causa primaria responsable del comienzo del progreso de insuficiencia renal puede ser congénita, familiar o adquirida. Está frecuentemente ausente o es irreconocible cuando se realiza el diagnóstico del proceso (Chacón, 2007).

La enfermedad renal crónica se define como el daño renal mantenido durante al menos 3 meses, manifestado por alteraciones en la composición de sangre u orina y/o disminución de la función renal con filtrado glomerular, con o sin daño renal (Pérez, 2005). Sin embargo, las pruebas clínicas para la valoración de la función renal que son usadas actualmente sólo permiten el diagnóstico de la enfermedad cuando se ha perdido más del 50% de la masa renal funcional (Polzin, 2007).

En los pacientes que son diagnosticados con insuficiencia renal crónica generalmente no se identifica la causa que inicio el problema, ya que existen factores como la hipertensión glomerular, glomeruloesclerosis o proteinuria, permitiendo el mantenimiento progresivo del daño a los nefrones. Las pruebas convencionales permiten el diagnóstico de la insuficiencia renal cuando el riñón se encuentra limitando las opciones terapéuticas que el clínico pueda implementar, reflejándose en la morbilidad y mortalidad elevadas (Gutiérrez y Mendoza, 2009).

1.5 Pruebas para diagnosticar insuficiencia renal

1.5.1 Análisis de sangre

El diagnóstico de enfermedad renal crónica va dirigido a confirmar el proceso clínico, clasificar el tipo de nefropatía, su gravedad, complicaciones y posible evolución (pronóstico). El primer paso que se suele dar para confirmar la nefropatía y su gravedad es la determinación plasmática de creatinina y de urea.

Con ello se establece si el animal esta azotémico o no, aunque no podemos distinguir si se debe a un proceso agudo o crónico, por lo que se necesitaran más pruebas (Nelson y Couto, 1998).

1.5.2 Creatinina

La creatinina se forma de forma irreversible por el metabolismo no enzimático de la creatina y fosfocreatina en el músculo. En comparación con la concentración del nitrógeno ureico, la concentración de creatinina no es muy afectada por el nivel proteico de la dieta; sin embargo, las concentraciones séricas de la creatinina pueden elevarse después de la ingestión de carne y el resultante aumento de la absorción de creatinina a partir del conducto gastrointestinal. El peso molecular de la creatinina es de 113 Dalton; en consecuencia, difunde a través de todos los compartimentos hídricos corporales con mayor lentitud que la urea. La creatinina es filtrada con libertad por los glomérulos y no experimenta reabsorción o secreción significativa por los túbulos renales (Nelson y Couto, 1998).

La creatinina es un producto de desperdicio que se deriva de creatina y fosfato de creatina. Es el anhidro que se forma cuando la creatina pierde una molécula de agua y el fosfato de creatina pierde una molécula de ácido fosfórico. La reacción se verifica de manera espontánea (Anderson y Cockayne, 1995).

1.5.2.1 Origen y metabolismo

Cerca de 2% de la creatina se transforma en creatinina cada 24 horas. El contenido de creatina del organismo es proporcional a la masa muscular; por tanto, el nivel de creatinina en el cuerpo también es proporcional a la masa muscular. La transformación de creatina en creatinina se verifica a mayor velocidad en solución ácida o alcalina y se retira del plasma casi en su totalidad tras la filtración glomerular, con una pequeña contribución de secreción en los túbulos. No se produce reabsorción de creatinina en los túbulos renales (Anderson y Cockayne, 1995).

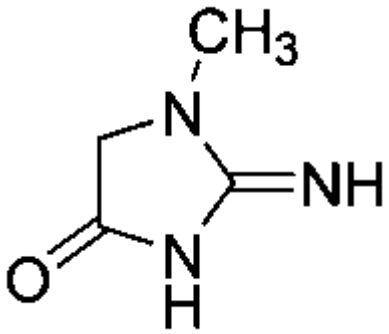


Figura 2 Estructura química de la creatinina (Braun, 2003).

Es conocido que el monitoreo de la creatinina sérica es una prueba relativamente limitada para detectar disfunción renal, si se consideran los efectos que tienen sobre sus valores, la dieta, consumo de carne, metabolismo endógeno y las rutas extrarenales de excreción (Giudice *et al.*, 2008).

Las estimaciones de la TFG basadas en la medición de creatinina (aclaramiento de creatinina, creatinina sérica y sus reciprocas) han mostrado una imprecisión significativa por la secreción tubular altamente variable de la creatinina, la cual está influenciada por los efectos de la dieta, medicación y presión sanguínea (Hall y Rolin, 1995).

La creatinina en suero es usualmente medida por un método colorímetro cinético de picrato alcalino (basado en la reacción de Jaffé), y menos comúnmente por el método enzimático. El método de picrato alcalino es sujeto a la interferencia de otros cromógenos incluyendo cetonas y glucosa, dando valores artificialmente elevados de la creatinina sérica. Otras sustancias interfieren en la determinación de creatinina, como la bilirrubina, y pueden ocasionar una subestimación de los valores en suero (MacGregor *et al.*, 2006).

La medición de la creatinina en sangre como marcador único para monitorear la TFG en pacientes con enfermedades glomerulares no es justificable en estudios de investigación y no es óptimo en muchas situaciones clínicas (Walser *et al.,* 1988; Walser *et al.*, 1993). Se ha reportado una baja correlación entre la creatinina plasmática y la TFG en perros (Finco *et al., 1999).* En humanos existen fórmulas en las que a partir de la cistatina C (Hjorth *et al.*, 2002) y de la creatinina sérica se calcula la TFG en base al peso, altura, edad, genero e inclusive origen étnico del paciente (Hjorth *et al.*, 2002; Myers *et al.,* 2006; Imai *et al.*, 2007), pero en perros y gatos no se pueden aplicar por la gran variación de tamaño de las razas existentes (Heiene y Moe, 1998).

El intervalo de valores de creatinina en sangre es amplio en perros o gatos cuando se consideran grupos de animales, pero es mucho más estrecho para un animal en lo individual. El grupo IRIS (International Renal Interest Society, 2006) ha recomendado que el límite superior normal para la creatinina en perro sea menor de 1.6 mg/dL. Estos valores superiores son sustancialmente menores que los valores de referencia proporcionados por la mayoría de los laboratorios comerciales. Cuando estos valores son usados, más animales con enfermedad renal pueden ser detectados pero también algunos animales normales pueden ser incluidos en este grupo basados únicamente en los valores de la creatinina sérica.

Variaciones individuales en la creatinina sérica se pueden detectar si el mismo laboratorio es usado para hacer las determinaciones de los valores de la creatinina. El análisis de la concentración de creatinina sérica en un mismo laboratorio ofrece resultados muy constantes, al contrario de cuando se hace la medición en diversos laboratorios. El incremento secuencial de la creatinina sérica aún dentro de los rangos normales puede sugerir la pérdida progresiva de masa renal (Chew y DiBartola, 2007).

La creatinina, aunque no es influenciada significativamente por la dieta, es aún menos sensible en pacientes con reducción de la masa muscular como la observada en pacientes emaciados o caquéxicos, pero solamente se incrementa

después de que se ha perdido el 75% de la masa renal funcional (Chew y DiBartola, 2007; Reyers, 2003).

1.5.3 Urea

La urea se sintetiza en el hígado a partir del amoniaco resultante del catabolismo proteico. Su excreción se realiza mediante filtración glomerular y su concentración en sangre es inversamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular. En parte vuelve a ser reabsorbida a nivel tubular. La fiabilidad de la determinación de la concentración de la urea en sangre como indicador de la TFG es limitada en solitario (Nelson y Couto, 1998).

La urea se sintetiza en el hígado a partir del amoniaco resultante del catabolismo proteico. Su excreción se realiza mediante filtración glomerular y su concentración en sangre es inversamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular. En parte vuelve a ser reabsorbida a nivel tubular. La fiabilidad de la determinación de la concentración de urea en sangre como indicador de la tasa de filtrado glomerular es limitada en solitario. En caso de flujo tubular lento como ocurre por ejemplo en casos de deshidratación, la disminución en la filtración de urea hace que no sea un índice correcto de la tasa de filtrado glomerular. La concentración de urea aumenta en sangre tras comidas ricas en proteínas, hemorragias gastrointestinales, catabolismo incrementado, administración de algunos fármacos y en pacientes con quemaduras (Chacón, 2007).

La urea es el producto del ciclo hepático que inicia con el metabolismo de los aminoácidos y excreción de nitrógeno. La urea es filtrada pasivamente a través del glomérulo renal. Debido a que algunos segmentos del epitelio tubular son permeables a la urea, esta puede salir o entrar del fluido tubular, reciclándose pasivamente durante el proceso de concentración de la orina. Por lo tanto, el nitrógeno ureico en sangre (NUS) no solo refleja la TFG sino también la producción de urea por el hígado y la tasa de flujo de fluido tubular. Por lo tanto, la ingestión de alimentos ricos en proteínas, hemorragia gastrointestinal, la presencia

de un estado catabólico, y la deshidratación pueden elevar el NUS aun sin cambios en la TFG. En contraste, la insuficiencia hepática, dietas pobres en proteínas, estados anabólicos y poliuria, tienden a disminuir los niveles del NUS independiente de los cambios en la TFG. Estos importantes factores extrarenales complican la interpretación de los valores del NUS (Brown, 2003).

En casos de flujo tubular lento, como ocurre por ejemplo en casos de deshidratación, la disminución de la filtración de urea hace que no sea un índice correcto de la TFG. La concentración de urea aumenta en sangre tras comidas ricas en proteínas, hemorragias intestinales, catabolismo incrementado (inanición, fiebre, infecciones), administración de algunos fármacos (azatioprina, corticoides, tetraciclinas) y en pacientes con quemaduras. En definitiva se trata de un parámetro insensible que no detecta anormalidades hasta que el daño renal asciende a un 75% (Barrera, 2007).

Las concentraciones séricas del nitrógeno ureico y creatinina reflejan un índice general sobre la tasa de filtrado glomerular (TFG). Sin embargo, como la creatininemia esta influida por menos variables extrarenales y la creatinina no es reabsorbida por los túbulos renales en comparación a la urea, los niveles en suero de creatinina es un índice mejor de la TFG. No obstante, la azotemia resultante de la disfunción renal no es detectable hasta aproximadamente la perdida de los tres cuartas partes los nefrones en ambos riñones. Este porcentaje incluso puede ser más elevado en perros y gatos con enfermedad renal progresiva crónica, porque los nefrones viables remanentes a menudo experimentan hipertrofia compensatoria.

En consecuencia, la depuración renal y la TFG pueden brindar una información más exacta sobre la función excretora que las concentraciones séricas de creatinina y nitrógeno ureico, en especial en el curso temprano de la enfermedad renal antes que se pierdan los ¾ de los nefrones (Nelson y Couto, 2007).

1.5.4 Densidad urinaria

La observación de cambios en la capacidad de concentración urinaria máxima puede dar pistas de que la masa de nefrones está disminuyendo (Chew y DiBartola, 2007). En la insuficiencia renal crónica existe incapacidad renal de concentrar la orina, lo que se traduce en que cuando se determina su densidad, nos encontramos con orina isostenúrica (1.008 y 1.012). Es consecuencia del intento de compensación del riñón para eliminar las sustancias de desecho por un número reducido de nefronas. Se debe al aumento a la cantidad de solutos eliminados por las nefronas funcionales, la atención de la arquitectura medular renal y al daño renal primario responsable de una deficiente respuesta tubular a la hormona anti diurética. Siempre que se sospeche de fallo renal en la fase temprana se debe determinar la capacidad del riñón para concentrar la orina, puesto que ésta se afecta antes de que se produzca la azotemia. Esta última se detecta cuando se pierden tres cuartas partes de las neuronas funcionales (75%), mientras que la capacidad de concentrar la orina se reduce cuando la cantidad de neuronas afectadas es de dos tercios (66.6%). La capacidad de concentración se pierde antes que la de dilución (Chacón, 2007).

1.5.5 Imagenología diagnóstica

Es relativamente difícil visualizar los riñones en las placas radiográficas simples del abdomen, con el derecho más esquivo que el izquierdo debido a su cercana asociación con el lóbulo caudado del hígado. Incluso es más difícil visualizar los riñones de los animales delgados o emaciados, porque falta el contraste suministrado por la grasa abdominal. Sin embargo, deberían solicitarse placas radiográficas abdominales simples para determinar el número, localización, tamaño, forma y densidad radiográfica de los riñones. El tamaño renal se estima mejor comparando el largo renal con el de las vértebras lumbares adyacentes. La ultrasonografía renal por lo usual mostrará corteza ecodensas difusas con pérdida de los límites corticomedulares normales. El incremento de la ecogenicidad cortical proviene del reemplazo de los nefrones con daño irreversible por el tejido

cicatrizal fibroso (Nelson y Couto, 2000).

1.5.6 Biopsia renal

La biopsia y evaluación histopatológica del tejido renal constituye una herramienta valiosa para el diagnóstico y pronóstico. La biopsia renal debe ser considerada si el diagnóstico es cuestionable (por ejemplo, glomerulonefritis por complejos inmunes versus amiloidosis en pacientes caninos proteinúiricos), si el tratamiento puede modificarse sobre la base de los resultados (por ejemplo, confirmación y cultivo de pielonefritis bacteriana) o si el pronóstico puede ser variado por los resultados (por ejemplo, evidencia de lesiones tubulares reversibles en un perro o gato con necrosis tubular aguda). El diagnóstico específico se requiere a los efectos de implementar el tratamiento apropiado en la mayoría de los casos de enfermedad renal y para alcanzar un diagnostico específico, con frecuencia debe recurrirse a la biopsia. Así mismo, el pronóstico para los pacientes con enfermedad renal es más preciso si se basa en tres variables: intensidad de la difusión respuesta al tratamiento y patrones histopatológicos renales (Nelson y Couto, 2007).

La biopsia renal está indicada en el perro o gato con insuficiencia renal aguda o crónica (es decir, oliguria, persistente o uremia) o se ha deteriorado a pesar del tratamiento (Vaden, 2004).

1.6 Tasa de filtración glomerular

La tasa de filtración glomerular mide el índice al cual los riñones eliminan y excretan desechos de la sangre. Se insiste bastante en esta valoración porque sus determinaciones suele correlacionarse de manera directa con la masa renal funcional total y, en consecuencia, proporcionan una estimación directa de todas las funciones del riñón. En pacientes con insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis e insuficiencia renal aguda debe valorarse la TFG a fin de: a) diagnosticar insuficiencia renal en un animal no hiperazotémico, poliúrico; b)

proporcionar a los propietarios un pronóstico más preciso de animales con insuficiencia renal, y c) proveer a los veterinarios guías más precisas sobre los límites posológicos óptimos de fármacos que se excretan por el riñón en pacientes con insuficiencia renal. Además de estas sugerencias generales, las valoraciones cuantitativas seriadas de la insuficiencia renal pueden proporcionar al clínico una estimación precisa de la respuesta a la terapéutica y la progresión de la enfermedad (Bonagura, 1999).

La TFG representa el volumen de plasma ultrafiltrado presentado a los nefrones por unidad de tiempo en el proceso de formación de orina (Schwartz y Furth, 2007). La medición de la TFG se realiza indirectamente midiendo la tasa de excreción urinaria de algún compuesto endógeno o exógeno que sea libremente filtrado en el glomérulo renal y que cumpla con las características de un marcador para este propósito (Barbour *et al.*, 1975), se ha definido como el volumen de plasma que puede ser completamente aclarado (limpiado) de una sustancia en particular por los riñones en una unidad de tiempo (Heymsfield *et al*., 1983).

La TFG es considerada el mejor índice para evaluar la función renal en sujetos sanos y enfermos. Esta medición es usada para estimar la efectividad de los tratamientos que se aplican para disminuir el avance de la enfermedad renal o valorar la condición de riñones trasplantados (Rose, 1985). La evaluación exacta del flujo sanguíneo renal y la TFG son también necesarios para ayudar a los fisiólogos y farmacólogos para interpretar los datos clínicos y experimentales (Boschi y Marchesini, 1981), y es superior a las mediciones en plasma de creatinina y la cistatina C y otras pruebas sencillas de la función renal (Bexfield *et al.*, 2008).

Hjorth *et al.* (2002) concluyeron que en niños la determinación de la creatinina y la cistatina C plasmáticas, así como formulas basadas en la altura del paciente y la creatinina en sangre proporcionan datos imprecisos de la TFG. La TFG se reduce antes de la presentación de signos y síntomas de la falla renal, relacionándose con la severidad de las anormalidades estructurales en la enfermedad renal

crónica (Nankivell, 2001).

1.6.1 Antecedentes de la determinación de la TFG

Rehberg en 1926, propuso que el aclaramiento podía ser usado para medir algunas funciones renales, tal como la TFG y analizar mecanismos excretorios para sustancias específicas como la urea. Reconoció que el aclaramiento de una sustancia que es libremente filtrada y no está sujeta ni a secreción ni a reabsorción tubular puede ser usada para medir la tasa de filtración glomerular (Torres, 1988). Rehberg aplicó la fórmula clásica:

$$TFG = \frac{U \times V}{P} \qquad (1)$$

donde U es la concentración del marcador en la orina (mg/mL), V es la tasa de flujo de orina (mL/min) y P es la concentración en el plasma del marcador (mg/mL) (Frennby y Sterner, 2002). Pero a Homer Smith, Jefe del Departamento de Fisiología de la Universidad de New York, realmente le corresponde el mérito de reconocer y utilizar el tremendo potencial del concepto de aclaramiento para medir cuantitativamente muchos parámetros de la función renal; fue por el año de 1937, gracias a la aplicación de esta técnica pudo medir la tasa de filtración glomerular empleando la inulina, un carbohidrato que se comprobó que sólo es excretada por filtración glomerular (Torres, 1988).

1.6.2 Indicaciones de TFG

La TFG es el indicador más importante de la función renal y es de crucial importancia en el paciente con enfermedad renal crónica (Schwartz *et al.*, 2006). La medición de la TFG es crítica en el manejo de los pacientes enfermos. La medición de la TFG es de mucho valor en varias circunstancias como la detección temprana de daño renal, para dosificar correctamente fármacos que son eliminadas vía renal, monitorear pacientes donadores y receptores de trasplantes renales evaluar a los pacientes que recibirán terapia o agentes radiográficos

potencialmente nefrotóxicos (Gaspari *et al.,* 1997b; Hoste *et al*., 2005; Schwartz y Furth, 2007).

Clínicamente la medición de la TFG aparte del monitorear la función renal en pacientes con enfermedades nefro-urológicas, está indicada en pacientes con cáncer para predecir la toxicidad de fármacos contra el cáncer excretadas por vía renal, aunque no son nefrotóxicas, son tóxicas para otros órganos, en especial la medula ósea, y en pacientes con enfermedades que son tratadas efectivamente por medicamentos, los cuales no son excretados principalmente a través de los riñones, y sin embargo son nefrotóxicos, por ejemplo la ciclosporina en el tratamiento de la psoroasis y fármacos con platino usadas en el tratamiento de algunos tipos de cáncer (Peters, 2003).

La estimación de la TFG es ampliamente usado en la investigación pero también puede ser muy útil en la clínica en los pacientes con signos vagos y que presenten elevaciones moderadas de la concentración plasmática de creatinina, la TFG puede indicar cuando están enfermos o no. La estimación de la TFG ayuda a identificar enfermedades intrínsecas renales de una lista de diagnósticos diferenciales en pacientes no azotémicos con poliuria, proteinuria, o hematuria. La determinación exacta puede facilitar la decisión de pronóstico en pacientes con una enfermedad renal establecida. La medición de la TFG facilita el ajuste correcto de la dosis en pacientes viejos o críticos y en situaciones de monitoreo de fármacos terapéuticas (Heiene y Moe, 1998).

Las indicaciones para la medición precisa de la TFG en medicina veterinaria son muy amplias. Se incluye la búsqueda de enfermedad en animales con poliuria no azotemicos o incrementos moderados de la concentración plasmática de creatinina, monitoreo en razas con predisposición a una enfermedad renal familiar, monitoreo pre quirúrgico o posterior a un tratamiento, para guiar la dosificación cuando se emplean fármacos que tengan eliminación por vía renal y para evaluar los efectos de la dieta u otras intervenciones terapéuticas sobre la función renal. La medición secuencial de la TFG también provee información útil sobre las

alteraciones de la función renal con el paso del tiempo (Bexfield *et al.*, 2008).

La medición de la TFG se indica ante la sospecha de enfermedad renal no azotémica o en pacientes con enfermedad renal que requieren controles seriados. Las tres pruebas disponibles y que miden la tasa de filtrado glomerular con precisión razonable son: depuración de creatinina endógena, depuración de creatinina exógena y depuración de iohexol (Barajas, 2010).

Para medir la depuración endógena se requiere la recolección de orina de 24 hrs mas una muestra de suero obtenida aproximadamente en la mitad del periodo de recolección de orina. Se mide el volumen total de orina producida en 24 hrs y las concentraciones de creatinina en el suero y en una alícuota de 3 ml de orina almacenada. La depuración se calcula de la siguiente manera:

Volumen de orina (mL) x Creatinina urinaria (mg/dL)
Tiempo (min) x creatinina sérica mg/dL) x peso (kg)

El resultado se expresa en mL/min/kg (Willard y Tvedten, 2004).

1.7 Pruebas de aclaramiento (Depuración)

El aclaramiento de una sustancia en un compartimiento es definido como el radio entre la tasa de eliminación de la sustancia (mg/min) de ese compartimiento y la concentración de la sustancia (mg/mL) en el mismo compartimiento. El aclaramiento de un marcador de la TFG es un valor abstracto calculado que se expresa en mL por m^2 o por kilogramo de peso corporal (Frennby y Sterner, 2002).

1.7.1 Elección de una técnica de aclaramiento

Las diferentes técnicas de aclaramiento varían con la aplicación y el muestreo de

los marcadores exógenos de la TFG. Cada técnica de aclaramiento presenta ventajas como también desventajas. El método clásico de aclaramiento para determinar la TFG es la eliminación renal con inulina, incluyendo la infusión intravenosa del marcador para conseguir una concentración plasmática constante del marcador, seguida de del muestreo múltiple y colección temporal de la orina por un catéter intravesical. Esta técnica elimina el problema del equilibrio entre diferentes compartimientos corporales. El tiempo requerido para administración por infusión continúa de la inulina y el análisis químico laborioso de la concentración de la inulina en el plasma y la orina hacen al aclaramiento de inulina caro e impráctico en la práctica clínica diaria. Para evitar la aplicación de infusiones intravenosas, el marcador de TFG puede ser aplicado IV en bolo (dosis única) (Frennby y Sterner, 2002).

El aclaramiento renal como el plasmático puede realizarse después de la aplicación IV en bolo del marcador. La realización del aclaramiento renal es más compleja que el aclaramiento plasmático (aclaramiento corporal), debido a la necesidad de colectar la orina temporalmente y a la colocación de una sonda en la vejiga. Para evitar la cateterización de la vejiga, se puede colectar la orina evacuada pero esto introduce errores de la orina no colectada o por el vaciado incompleto de la vejiga que se refleja en valores falsos de la TFG (Frennby y Sterner, 2002).

La cuantificación rigurosa de la TFG requiere de pruebas de aclaramiento renal. La prueba de aclaramiento con la inulina es considerada la prueba “estándar de oro” (Rose, 1985), sin embargo, este método clásico de aclaramiento no es accesible universalmente, la inulina se vende como compuesto de grado analítico pero no garantiza la esterilidad (Nelson y Couto, 1998; Kerl y Cook, 2005), requiere infusión intravenosa y la recolección completa de orina, es difícil medir la concentración de inulina en plasma y orina, lo que la hace una técnica tediosa, además requiere un análisis químico complejo, del que no disponen la mayor parte de los laboratorios, haciendo difícil el procesamiento central de muestras (Hall y Rolin, 1995), por lo que no es práctico su uso en la clínica ni en los estudios de

investigación (Barbour *et al.*, 1975).

La depuración renal de la inulina es el método estándar para la determinación de TFG; Por otra parte es relativamente fácil determinar la depuración renal de la creatinina y por lo tanto resulta más práctica. La depuración renal de la creatinina puede calcularse multiplicando su concentración en orina por el nivel de producción urinaria y luego dividiendo el producto por la concentración sérica de creatinina (Nelson y Couto, 1998).

1.7.2 Aclaramiento de inulina

La determinación de la TFG requiere la utilización de una sustancia que sea libremente filtrada por el glomérulo y no sea secretada o absorbida en los túbulos renales (Barbour *et al*., 1975). Desafortunadamente, no hay sustancias endógenas que se puedan usar para la evaluación exacta, y por lo tanto es necesario administrar al paciente un compuesto adecuado para la medición de la TFG y flujo sanguíneo renal (Boschi y Marchesini, 1981). La inulina que es un polisacárido de fructosa, de 5200 Da, ha sido usado como marcador exógeno ideal que ha sido usado como el estándar para comparar otros marcadores de aclaramiento (Gaspari *et al*., 1991; Rose, 1985).

La determinación estándar de aclaramiento de inulina con la infusión intravenosa continua, y recolección de muestras de orina en periodos de tiempo determinados es tedioso, impráctico y especialmente inconveniente para los pacientes, además que en personas con anomalías en el tracto urinario bajo (p.ej. reflujo uretrovesical, uréteres ectópicos), en animales y en niños es difícil colectar la orina en los tiempos precisos siendo necesario sondear a los pacientes (Hellerstein *et al.*, 1993).

El método de aclaramiento usando a la inulina no es práctico de realizar ni a nivel clínico, ni de investigación por su dificultad de determinar el analito, ya que es costoso y existen pocas casas comerciales que oferten los reactivos necesarios,

además de la existencia limitada de laboratorios que procesen la prueba, se requiere infusión intravenosa continua y suele requerir el sonseo vesical del paciente. Como resultado se han desarrollado otros métodos más precisos de aclaramiento y medición de la TFG (Black *et al.*, 1979). Como consecuencia, nuevos marcadores alternativos y métodos de aclaramiento se han desarrollado y validado (Gaspari *et al.,* 1991).

1.7.3 Medición de la TFG con marcadores radioactivos

La inulina y el ácido p-aminohipúrico fueron usados como marcadores para la medición del TFG por muchos años antes de que los marcadores radioactivos fueran accesibles (Boschi y Marchesini, 1981). Los compuestos radioactivos, se usaron como una alternativa de marcadores que ofrecen la medición exacta y precisa de la TFG (Hall y Rolin, 1995).

Los marcadores radioactivos usados para el aclaramiento renal ^{55}Cr-EDTA y el ^{99m}DTPA han mostrado limitaciones, el EDTA radioactivo no han sido aprobados por la Agencia Federal de Drogas de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA), y el DTPA radioactivo presenta una vida media limitada y es impráctico si es requerido un centro de procesamiento de las muestras para la medición de la TFG. El método desarrollado que tuvo más aceptación como marcador alternativo de la filtración renal en humanos fue el ^{125}I-Iotalamato (Hall y Rolin, 1995; Gaspari *et al.*, 1991).

En perros experimentalmente se ha hecho la medición de la TFG con el ^{125}I-Iotalamato y ^{9m}DTPA, observándose una estrecha correlación con la prueba de infusión de inulina (Barbour *et al*., 1975; Duffee *et al.*, 1990). Los estudios con compuestos radioactivos tienen las desventajas de la dificultades del manejo seguro para su traslado, el manejo de los desechos y los problemas de administración de material radioactivo a humanos que aumentan los riesgos para los pacientes, es costoso en parte debido al deterioro y vida media limitada de los radioisótopos, requiere instalaciones más complejas, regulaciones especiales y

personal especializado (Bajaj *et al*., 1996).

1.7.4 Prueba de aclaramiento con iohexol

El iohexol, es un medio de contraste radiográfico iodado no iónico, que tiene bajo peso molecular que lo hace seguro y no tóxico en estudios angiográficos y urológicos y de tomografía axial computarizada (Bäck *et al.*, 1988a).

El iohexol es muy estable (Frennby, 1997). Las muestras pueden ser refrigeradas hasta por dos semanas (Heiene y Moe, 1998) o congeladas por tiempo indefinido sin que se afecte su análisis (Braselton *et al.*, 1997). Varios métodos se han desarrollado para determinar la concentración del iohexol en la orina, suero y plasma. Estos incluyen a la (1) Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPCL) (Shihabi *et al.*, 1993); (2) espectroscopia de absorción atómica acoplada a plasma (ICPAES, por sus siglas en inglés) (Braselton *et al.*, 1997); (3) determinación química con cerio y arsenito (método químico simple) (Bäck *et al.*, 1988b), (4) Fluorescencia con Rayos X (Reanalizador) (Frennby, 1997); (5) contador de centelleo (gama) y por (6) Electroforesis Capilar (EC). Existen reportes del uso del iohexol como marcador en aclaramiento plasmático en el perro por HPCL (Gheadhill y Michell, 1996; Moe y Heiene, 1995), y por aclaramiento renal por HPCL (Brown *et al.*, 1996).

Se ha reportado el uso del iohexol para medir la TFG por aclaramiento renal en perros con la técnica de electroforesis capilar, obteniéndose resultados similares con el iopamidol (Barajas, 2010).El iohexol es comúnmente usado para estimar la TFG en humanos (Frennby, 1997; Gaspari *et al.,1998; Frennby et al.,* 1996; Gaspari *et al.,* 1997; Brown y O`Relly, 1991, Lindablad y Berg, 1994; Effersoe *et al.,* 1990; Frennby *et al.,*1995; Olsson *et al.,* 1983) y ofrece buena precisión en pacientes sanos y en los que presentan enfermedad renal o varios grados de disfunción renal (Gaspari *et al.*, 1997).

Estudios recientes realizados en perros, indican que también es seguro en esta

especie aplicado vía IV (Finco *et al.,* 2001; Brown y O`Relly, 1991; Gleadhill y Michell (1996) Effersoe *et al* (1990) y Olsson *et al* (1983) realizaron mediciones simultaneas de la TFG comparando el iohexolcon99mTc-DTPA y 51Cr-EDTA respectivamente y no encontró cambios en la función renal asociado al empleo del iohexol durante o después de su aplicación. Estudios de aclaramiento simultáneos administrando el iohexol con otros marcadores han demostrado que dichos protocolos son seguros, sin interferencia entre los marcadores y sin reacciones adversas (Laroute *et al.*, 1999).

Varias dosis, combinaciones y rutas de administración han sido usadas con la inyección IV en bolo de iohexol, incluyendo la creatinina exógena vía SC (Finco *et al*., 2001; Brown *et al*., 1996), la vía IV en bolo seguida de infusión constante de creatinina exógena así como la inyección IV en bolo de 99mTc-DTPA (Moe y Heiene, 1995) y de ^{51}Cr-EDTA (Frennby *et al.*, 1996). El éxito en obtener la estimación exacta y reproducible de la TFG en humanos también se ha tenido en animales. Varios investigadores han estimado la TFG usando el iohexol como marcador por HPCL para estimar la TFG en perros (Moe y Heiene, 1995; Finco *et al.,* 2001; Brown *et al*., 1996) evaluaron el aclaramiento plasmático del iohexol en comparación al aclaramiento renal de creatinina exógena en perros que se consideró su función renal normal y en animales con la masa renal reducida quirúrgicamente.

Gleadhill y Michell (1996), así como Moe y Heiene (1994) compararon el aclaramiento plasmático del iohexol por HPCL y de 99mTc-DTPA para determinar la TFG en perros sanos y perros con daño renal confirmado, siendo los resultado en estos estudios similares, con buena correlación de los valores de TFG obtenidos usando al iohexol como marcador comparados con los marcadores seleccionados en cada estudio respectivamente.

Sin embargo, la comparación directa de los datos generados en estos estudios es difícil debido a la variación en la metodología y en la elección de los modelos matemáticos usados para determinar los valores de aclaramiento plasmático.

También usando iohexol como marcador por tomografía computarizada se ha estimado la TFG en perros (O`Dell-Anderson *et al., 2006)*.

1.7.5 Reacciones secundarias de los marcadores iodados

La nefrotoxicidad es un efecto adverso bien conocido de los medios de contraste radiográficos (MCR), aun cuando su incidencia es baja (2%) en personas (Goldfarb *et al.*, 2009). La patogénesis de la nefrotoxicidad inducida por MCR no está completamente entendida, a pesar de la superioridad de los MCR no iónicos sobre los MCR iónicos considerando la nefrotoxicidad demostrada en varios modelos experimentales. La vasoconstricción, resultante en hipoxia medular renal, y la toxicidad en el epitelio celular tubular son considerados como los factores primarios responsables de la nefrotoxicidad por MCR (Uozumi *et al.*, 2001).

En personas, las mediciones de aclaramiento por HPCL requieren la administración IV lenta de 5 a 20 mL de iohexol que contiene 300 mg de yodo/mL. Esto contrasta con los 50 a 100 mL de iohexol que se aplican IV rápido en los estudios radiográficos. Estas diferencias en volumen y velocidad de aplicación pueden explicar por qué actualmente no se reportan reacciones adversas al iohexol en estudios de aclaramiento. Obviamente los medios iodados deben ser evitados en pacientes con reacciones conocidas a los medios de contraste radiográficos (Aurell, 1994).

1.7.6 Prueba de aclaramiento por Cistatina C

Desde mediados de los años noventa publicaron una prueba nueva, la cistatina C, que es menos dependiente de los factores renales. La cistatina C es un inhibidor de la proteasa de cistatina, producido por las células somáticas y liberado a una tasa relativamente constante y reabsorbido en el túbulo proximal, se ha reportado que tiene menos influencia de factores como la condición corporal y el metabolismo del amoniaco como lo tienen la urea y creatinina plasmática respectivamente. En medicina veterinaria existe experiencia limitada con el uso de

la cistatina C, no se ha demostrado una mayor sensibilidad, comparada con la creatinina, o si existe interferencia con la presencia de hemoglobinemia o hiperbilirrubinuria, que interfieren con las determinaciones de la creatinina. Esta prueba podría ser más sensible en la estimación de la TFG, pero son necesarios mayores estudios que lo prueben (Sarkar *et al.*, 2005; Reyers, 2003; Schwartz y Furth, 2007).

1.7.7 Prueba de aclaramiento con creatinina endógena

La prueba de aclaramiento de creatinina endógena no es adecuada para detectar cambios ligeros de la función renal porque los cromógenos no creatinínicos constituyen un gran porcentaje de los cromógenos plasmáticos y dan lugar a la infravaloración de la función renal. Otro punto crítico de la prueba de aclaramiento de creatinina endógena es la gran variabilidad inherente de los resultados (Sanderson, 2010).

Es conocido que el monitoreo de la creatinina sérica es una prueba relativamente limitada para detectar disfunción renal, si se consideran los efectos que tienen sobre sus valores, la dieta, consumo de carne, metabolismo endógeno y las rutas extrarenales de excreción (Giudice *et al.*, 2008).

Además, en las pruebas de aclaramiento de creatinina endógena se requiere la colección completa de orina en lapsos exactos, por lo tanto se requiere el cateterismo intermitente, que resulta trabajoso y estresante al paciente, predisponiendo al desarrollo de infecciones, además en cachorros o hembras pequeñas puede ser imposible. Esta prueba no es adecuada para detectar cambios ligeros en la función renal por la interferencia de los cromógenos no cresatinínicos constituyen un gran porcentaje de los cromógenos plasmáticos (Sanderson, 2010).

1.7.8 Prueba de aclaramiento con creatinina exógena

La medición de la depuración de creatinina exógena es la prueba más apropiada en los perros no azotémicos. Al comienzo se empleaba una infusión IV constante de creatinina; sin embargo, la investigación demostró que en su lugar puede emplearse la inyección SC de 100 mg de creatinina/kg. La orina se recolecta durante 20 minutos, 40 minutos después de la inyección, y las muestras de suero se obtienen al comienzo y al final del periodo de recolección (el promedio de dos concentraciones séricas de creatinina se emplea para calcular la depuración de la creatinina) (Nelson y Couto, 1998).

Finco *et al.,* (1981) concluyeron que el método de inyección única para el aclaramiento de creatinina exógena es un método valido para la medición clínica de la TFG en perros cuando se compara con la inulina. Se ha comparado la reducción quirúrgica de la masa renal, las pruebas de aclaramiento con inulina y creatinina exógena simultáneamente encontrando una correlación altamente significativa en perros, estos resultados observados indican que las pruebas de aclaramiento con creatinina exógena es una prueba válida de la TFG en perros hembras y machos con reducción de la masa renal (Finco *et al*., 1991).

Experimentalmente Watson *et al.,* (2002), compararon en perros con daño renal inducido quirúrgicamente las pruebas de aclaramiento de creatinina endógena en orina en 24 horas, el aclaramiento de creatinina exógena en orina y plasma, el aclaramiento en plasma de iotalamato por HPCL, y el aclaramiento en orina de ^{14C}-inulina, observándose la disminución de la TFG en forma similar por el aclaramiento de creatinina y de iotalamato en plasma. En la tabla 1 se presentan valores reportados de la TFG con diferentes métodos.

1.8 Farmacoterapia y otros factores que pueden alterar los resultados

Se espera que un marcador usado para determinar la TFG no sea tóxico para el paciente (Shemesh *et al.*, 1985). Una TFG reducida puede deberse a fármacos

nefrotóxicos. El estado deshidratación afecta la TFG; por lo tanto, la fluidoterapia puede afectar los resultados. (Willard y Tvedten, 2004).

TABLA 1. Valores reportados de la tasa de filtrado en perros con función renal normal.

Método	X ± s	Unidades	Referencia
Aclaramiento de inulina en orina	3.55 ±0.14	mL/min/kg	Fettman *et al.,* 1985
Aclaramiento de creatinina endógena en orina	3.77±0.77	mL/min/kg	Bovée y Joyce, 1979
Aclaramiento de creatinina exógena en orina	3.45±0.7	mL/min/kg	Watson *et al.*, 2002
Aclaramiento de creatinina exógena en plasma	3.0±0.52	mL/min/kg	Labato y Ross, 1991
Aclaramiento de iohexol en plasma	2.22±0.86	mL/min/kg	Brown *et al.*, 1996
Aclaramiento plasmático de iohexol	2.91±0.60	mL/min/kg	Goy-Thollot *et al.*, 2006
Aclaramiento plasmático de iohexol	2.4±0.55	mL/min/kg	Bexfield *et al.*, 2008
Aclaramiento plasmático de iohexol	4.1±0.5	mL/min/kg	Laroute *et al.*, 2005
Aclaramiento plasmático de iotalamato	3.1 ± 0.39	mL/min/kg	Mourou, 2002
TC-99m-DTPA- centelleo renal	2.56± 0.99	mL/min/kg	Moe y Heiene, 1995
Aclaramiento plasmático deiohexol	80.5± 15.5	mL/min/m^2	Goy-Thollot *et al.*, 2006
Aclaramiento de creatinina endógena en orina	57.6±9.3	mL/min/m^2	Bovée y Joyce, 1979
Aclaramiento plasmático de iohexol	39-84	mL/min/m^2	Moe y Heiene, 1995
Aclaramiento plasmático de ^{131}I-iotalamato	41-106	mL/min/m^2	Moe y Heiene, 1995

1.8.1 Causas de TFG disminuida

La reducción de la TFG puede deberse a causas prerenales, renales y pos renales. Por lo tanto, es importante descartar las causas prerenales (por ej., deshidratación, volumen mínimo reducido) y las pos renales (por ej., obstrucción o ruptura del aparato urinario) antes de medir la TFG. Si las causas mencionadas se han descartado, la disfunción renal es la etiología más probable de TFG disminuido. La administración de una carga de agua al comienzo de la prueba de depuración de creatinina exógena elimina el factor de deshidratación subclínica. Una TFG disminuida en un paciente sin problemas prerenales o pos renales y sin riñones pequeños o cicatrizales en las imágenes renales es un motivo para valorar la tensión arterial y realizar una biopsia renal. (Willard y Tvedten, 2004d).

1.8.2 Causas de TFG aumentada

Los valores elevados de la TFG no se consideran significativos (Willard y Tvedten, 2004).

2.0 JUSTIFICACIÓN

Los analitos convencionales usados en la valoración del funcionamiento renal son poco sensibles y solo se ven alterados cuando más del 50% o hasta el 67% de los nefrones se han perdido funcionalmente y ya se encuentra establecido un daño renal avanzado, lo que se asocia con una alta morbilidad y mortalidad.

La prueba para la evaluación de la masa renal funcional considerada de mayor valor es la estimación de la TFG. Esta se mide por pruebas de aclaramiento de sustancias endógenas o exógenas, siendo la prueba de aclaramiento de la inulina la prueba de referencia en la investigación y clínica; sin embargo, este ensayo rara vez se realiza por las dificultades técnicas que implica, lo que ha motivado la búsqueda y validación de nuevas técnicas. La medición de la TFG por creatinina exógena, permitirá la determinación precisa de filtración glomerular por aclaramiento plasmático en perro como alternativa en la valoración de la función renal en perros.

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las pruebas convencionales para valorar la función renal son poco sensibles, ya que hasta que se ha instaurado daño en más del 67% de las nefronas es cuando se presenta la hiperazotemia. Es aceptado que la medición de la TFG es la prueba más confiable para el diagnóstico de la insuficiencia renal crónica.

4.0 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar por aclaramiento plasmático la tasa de filtración glomerular con creatinina exógena en perros prepúberes sanos.

4.2 Objetivos específicos

1. Aplicar un protocolo para medir la TFG con creatinina exógena en perros.
2. Calcular la TFG por aclaramiento plasmático de creatinina exógena con un modelo no compartimental en perros jóvenes.

5.0 HIPOTESIS

La prueba de aclaramiento plasmático con creatinina exógena permite medir la tasa de filtrado glomerular en perros jóvenes.

6.0 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio

El presente estudio es experimental, transversal, estructurado y observacional, se cumplieron con las Normas Oficiales Mexicanas NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, NOM-087-ECOL-1995 que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica, la NOM-026-ZOO-1994, Características y especificaciones zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que fabriquen productos químicos, farmacéuticos y biológicos.

6.2 Reclutamiento de animales

Se obtuvieron dos perros (*Canis familiaris*) de una misma camada, de raza criolla menores de 6 meses de edad provenientes de un particular, se identificaron con collares numerados asignándoles los números 1 y 2 respectivamente, se abrió expediente clínico para cada uno, donde se anotaron las variables de interés. Se realizó examen físico semanalmente.

Se alojaron individualmente en jaulas de 3 m^2 en la Clínica Veterinaria Para Perros y Gatos de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, estas instalaciones se mantuvieron en condiciones idóneas para el alojamiento de los mismos. Se procedió al aseo de los perros con jabón de uso veterinario, se administró desparasitante (fenbendazol, pamoato de pirantel, prazicuantel e ivermectina) vía oral y se aplicó un ectoparasiticida tópico (imidacloprid, permetrina), a los 10 y 25 días posteriores se les aplicó vía IM una vacuna polivalente para la inmunización activa contra los principales patógenos (Distemper canino, Adenovirus Tipo 2, Parainfluenza,

Parvovirus canino, *Leptospira canicola, Leptospira icterohaemorrhagiae* y Coronavirus canino). Se muestrearon para estudios de laboratorio clínico de hemograma, bioquímica clínica, de orina para urianálisis y además de heces para estudio de coproparasitoscopia por flotación. De acuerdo a los resultados de laboratorio se administró un tratamiento específico para corregir las alteraciones detectadas.

6.2.1 Método empleado en el grupo

El acondicionamiento de los ejemplares fue de tres semanas. Se les ofreció alimento comercial en forma de croquetas conforme a las recomendaciones del fabricante, con un contenido de proteína cruda del 22%, grasa 8%, fibra 4%, cenizas 7.5% y humedad de 8% y agua a libre acceso. Las instalaciones se mantuvieron en buen estado durante todo el proceso de investigación, diariamente se les sacó a caminar por 1 hora, y fueron acondicionados para el manejo en la mesa de exploración. Cada semana, los perros se pesaron en una báscula electrónica de piso para uso veterinario.

6.2.2 Criterios de inclusión

- Perros clínicamente sanos y con calendario de desparasitación y vacunación vigente.
- Contar con estudios de laboratorio dentro de rango normal.
- Que manifiesten un carácter dócil que permita su manejo.
  De una edad menor de 12 meses.

6.2.3 Criterios de exclusión

- Animales con enfermedades sistémicas.
- Animales agresivos o muy nerviosos.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

6.3 Obtención de muestras

Para obtener muestras de sangre , los animales se mantuvieron en ayuno de 12 h previas al muestreo, se puncionaron las venas cefálica y yugular, utilizando jeringas de 5ml con aguja de 20G, posteriormente se colocaron en tubos Vacutainer® con anticoagulante EDTA para hemograma y sin anticoagulante para química sanguínea. Para obtener muestras de orina se sondeó a los pacientes utilizando sondas estériles de alimentación infantil para prematuros calibre 5FR o se realizó cistocentésis con jeringas de 10ml con aguja calibre 20G, con el fin de evitar la contaminación de la muestra. El manejo y procesamiento de las muestras de sangre y orina para los análisis clínicos se realizó de acuerdo a las técnicas estándares establecidas (Núñez, 1998).

Las biopsias renales fueron incisionales, para lo cual se dejaron a los perros en ayuno previo de 8 h, se pesaron y se canalizó a los pacientes la vena cefálica utilizando catéter calibre 22G, con solución salina al 0.9% a dosis de mantenimiento (10 mL/kg). El protocolo preanestésico consistió en la administración de sulfato de atropina (0.04 mg/kg SC), maleato de acepromacina (0.2 mg/kG IV), tartrato de butorfanol (0.2 mg/Kg IV), como anestésico se utilizó pentobarbital sódico (15mg/kg IV, a efecto anestésico). Una vez posicionado en decúbito dorsal en la mesa de cirugía se realizó la antisepsia de la zona con iodopovidona espuma al 1.1% y alcohol al 70%, El acercamiento quirúrgico para la biopsia se realizó mediante laparotomía media antero postero umbilical, del xifoides hasta 5 cm caudal de la cicatriz umbilical; se localizó línea media para incidirla y abordar la cavidad abdominal e identificar estructuras anatómicas.

Se valoraron ambos riñones macroscópicamente, no se observaron alteraciones, se procedió a la biopsia en el polo caudal riñón izquierdo para lo cual se refirió el meso colon de manera que el intestino grueso fue retraído hacia la derecha del animal, la cápsula renal se separó hacia caudal y se colocó una sutura de material poligalactin 910 calibre 2-0 que se ajustaron y se anudaron para

interrumpir el flujo sanguíneo en el área de incisión (0.5 cm de diámetro) para proceder a realizar el corte del tejido que se colocó en formalina. Posteriormente se aplicó uno o dos puntos de sutura de colchonero en la cápsula renal. En el sitio de la biopsia se mantuvo presión digital hasta que se constató que no existía hemorragia.

Se realizó laparorrafia con sutura absorbible Vicryl 2-0 comenzando con línea media, un patrón de sutura con puntos interrumpidos en equis, posteriormente tejido celular subcutáneo con un patrón de sutura continuo simple y terminando con la piel, utilizando material de sutura no absorbible Nylon de 2-0 con un patrón de sutura interrumpido simple.

6.4 Protocolo de aclaramiento de la creatinina exógena

Se aplicó el protocolo propuesto por Watson *et al*. (2002) para el aclaramiento plasmático de creatinina exógena. Se dejaron a los animales en ayuno de sólidos por 12 hrs, permitiendo el libre acceso al agua. Se pesaron antes de iniciar la aplicación de la creatinina exógena y se administró vía oral el 3% de su peso en volumen de agua.

Se tomó una muestra de sangre (3 ml) que se colocó en tubos con heparina sódica (Vacutainer®), previo a la aplicación del marcador, que se considera la muestra P^0. La aplicación del marcador se inició entre las 9:00 y las 11:00 am, posteriormente se muestreó a los minutos 2, 5, 10, 20, 35, 70, 90, 120 y 600 pos aplicación del marcador. El marcador a usarse fue creatinina anhidro (80 mg/kg de creatinina anhidro grado analítico, Mallinckrodt Barker Inc., N.J E.E.U.U), que se diluyó en 12 partes en volumen de agua bidestilada, posteriormente fue filtrada con microfiltros de 0.45 µm (Acrodisc 13 GHP, PALL Gelman Laboratory). Durante el estudio los animales se mantuvieron en una jaula individual y se les colocó un collar isabelino para evitar que se retiraran los catéteres. Se colocó un catéter intravenoso en la vena cefálica donde se realizaron los muestreos de sangre programados, posterior a cada toma de muestra se administraron 2 mL de

heparina diluida 1:10 en agua bidestilada para evitar la coagulación de sangre en el catéter.

Durante el muestreo no se ofreció alimento sólido, solo se mantuvieron con agua a libre acceso, una vez el periodo de muestreo, se les ofreció su dieta habitual. Posteriormente las muestras de sangre fueron centrifugadas a 3000 r.p.m durante 10 minutos y el plasma separado se mantuvo a -20º C hasta su procesamiento.

Las mediciones de las concentraciones de creatinina en plasma se determinaron por el método de la reacción de Jaffé que se utiliza para determinar el nivel de creatinina en orina, plasma o suero. En esta reacción se utiliza ácido pícrico en solución alcalina, el cual se combina con la creatinina y forma un tautómero rojo de picrato de creatinina (Anderson y Cockayne, 1995).

La técnica que se realizó para determinar la creatinina en suero fue mediante el método automatizado con el Analizador de Bioquímica clínica COBAS Integra 400 plus, marca Roche® por el método de Jaffé en el Laboratorio de Diagnóstico clínico de la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Previo al inicio y una vez finalizado el estudio se midieron las proteínas plasmáticas por refractometría y densidad urinaria y se pesaron individualmente a los animales.

6.5 Análisis farmacocinético

Los datos de la creatinina en plasma se analizaron por un modelo farmacocinético no compartimental calculando el área bajo la curva (ABC) considerando la curva de concentración en plasma de la creatinina y del tiempo de muestreo del plasma de posterior a la aplicación de la creatinina exógena, usando la regla trapezoidal con extrapolación al infinito:

$$ABC = \sum_{r=0}^{tultimo} \frac{C_{n+1} + C_n}{2} x(t_{n+1-}t_n) + \frac{C_{último}}{\lambda z}$$

Donde C_n y C_{n+1}son las concentraciones observadas en los tiempos t_n y t_{n+1}; el C_{ultimo} es la concentración pasada (en el tiempo $t_{último}$) y λ_z es la pendiente de la fase de eliminación. El aclaramiento plasmático se determinó dividiendo las dosis administradas por el ABC. El volumen en estado estable de la distribución y el tiempo medio de residencia se obtuvieron por medio de ecuaciones estándar (Watson *et al.*, 2002)

7.0 RESULTADOS

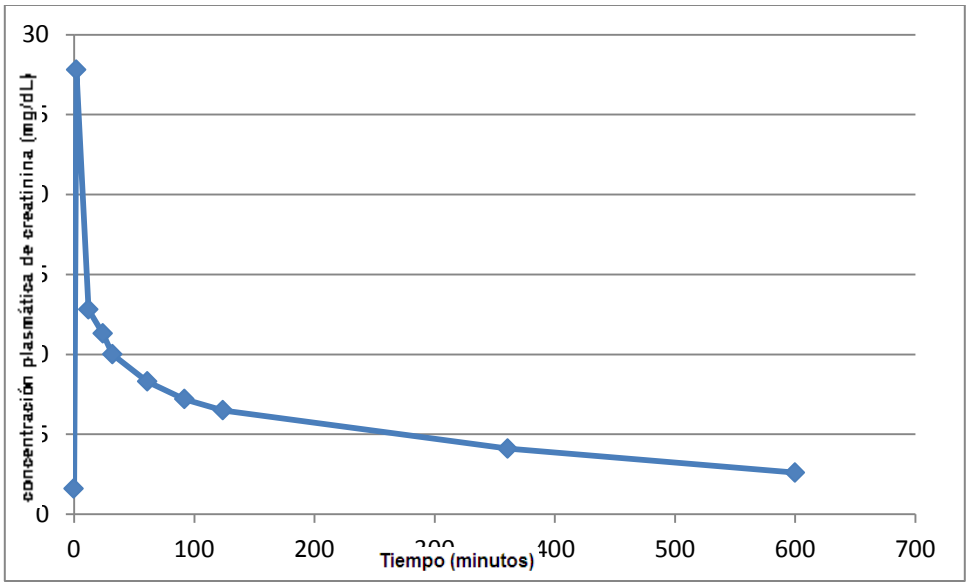
En el Anexo 1 se muestran los análisis de laboratorio practicados a los animales e indican que todos presentaron valores en el intervalo normal. En los estudios histopatológicos de las biopsias renales no se reportaron alteraciones patológicas (Anexo 2 Reportes histopatológicos y Anexo 3 Fotografía de corte histopatológico de riñón). No se presentaron cambios significativos entre los valores iníciales y al finalizar el protocolo con el marcador en el peso corporal, hematocrito, proteínas plasmáticas y densidad urinaria en el grupo de animales.

La tabla 3 y 5 muestran los tiempos de toma de muestra, los resultados del nivel de creatinina en mg/dL reportados por el laboratorio y la concentración del plasma menos la concentración basal.

En la gráfica 1 y 2 observamos la depuración plasmática de creatinina en mg/dL según los tiempos estimados en el proyecto antes y después de la aplicación del marcador.

Tabla 2. Concentración plasmática de creatinina del perro 1. La muestra P0 es el valor basal de la creatinina (mg/dL).

PERRO 1	**MACHO**	**PESO 10KG**							
Pre aplicación	Minutos Pos aplicación								
0	2	12	24	32	61	94	124	361	600
Concentración plasmática de creatinina durante el muestreo (mg/dL)									
P 0	P 1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
1.6	27.8	12.8	11.3	10	8.3	7.2	6.5	4.1	2.6



Gráfica 1: Curva de la concentración plasmática de creatinina (mg/dL) en el perro número 1.

Tabla 3. Prueba de aclaramiento plasmático por creatinina exógena

PERRO 1 MACHO PESO: 10 KG		
Tiempo (min)	Concentración plasmática de creatinina (mg/dL)	Concentración Plasmática menos Concentración Basal
0	1.6	0
2	27.8	26.2
12	12.8	11.2
24	11.3	9.7
32	10	8.4
61	8.3	6.7
92	7.2	5.6
124	6.5	4.9
361	4.1	2.5
600	2.6	1

En las siguientes ecuaciones se determina el área bajo la curva (ABC) mediante la regla trapezoidal, tomando en cuenta los tiempos y las concentraciones plasmáticas menos la concentración basal en el perro 1.

$$2 \times 26.2 = 52.4$$

$$(12 - 2) \times \frac{11.2 + 26.2}{2} = \frac{37.4}{2} = 10 \times 18.7 = 187$$

$$(24 - 12) \times \frac{9.7 + 11.2}{2} = \frac{20.9}{2} = 12 \times 10.45 = 125.4$$

$$(32-24)\times\frac{8.4+9.7}{2}=\frac{18.1}{2}=8\times 9.05=72.4$$

$$(61-32)\times\frac{6.7+8.4}{2}=\frac{15.1}{2}=29\times 7.55=218.95$$

$$(92-61)\times\frac{5.6+6.7}{2}=\frac{12.3}{2}=31\times 6.15=190.65$$

$$(124-92)\times\frac{4.9+5.6}{2}=\frac{10.5}{2}=32\times 5.25=168$$

$$(361-124)\times\frac{2.5+4.9}{2}=\frac{7.4}{2}=237\times 3.7=876.9$$

$$(600-361)\times\frac{1+2.5}{2}=\frac{3.5}{2}=239\times 1.75=418.25$$

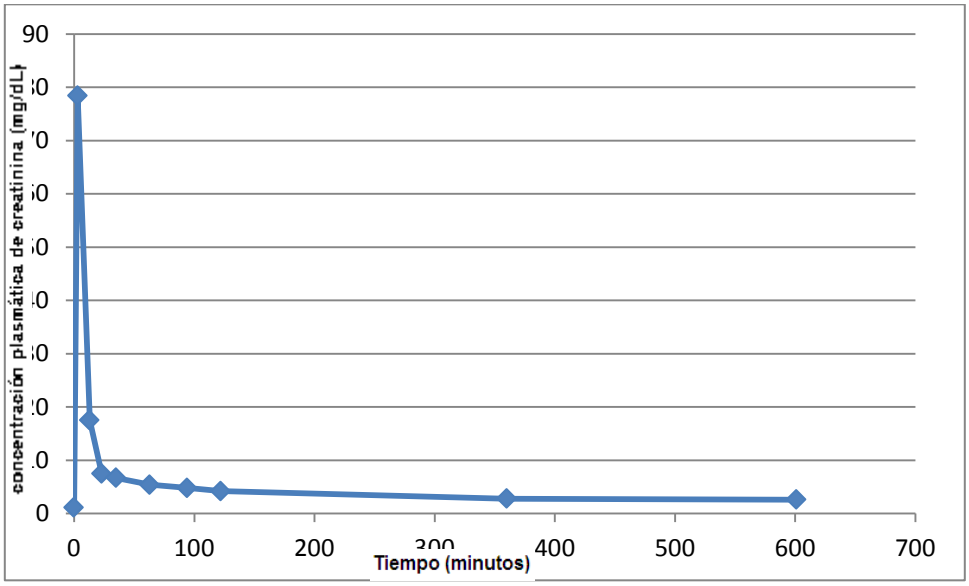
$$52.4+187+125.4+72.4+218.95+190.65+168+876.9+418.25=2309.95$$

$$\frac{2309.95}{100}=23.09$$

Perro 1: Tasa de filtrado glomerular$=\frac{80}{23.09}=3.46\ ml/kg/min$

Tabla 4. Concentración plasmática de creatinina del perro 2. La muestra P0 es el valor basal de la creatinina (mg/dL).

PERRO 2	**HEMBRA**	**PESO 13KG**							
Pre aplicación	**Minutos pos aplicación**								
0	3	13	23	35	63	94	122	360	601
Concentración plasmática de creatinina durante el muestreo									
P 0	P 1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
1.1	78.4	17.5	7.5	6.7	5.4	4.8	4.2	2.8	2.6



Gráfica 2: Curva de la concentración plasmática de creatinina (mg/dL) en el perro número 2.

Tabla 5. Prueba de aclaramiento plasmático por creatinina exógena

PERRO 2 HEMBRA PESO: 13.5 KG		
Tiempo (min)	Concentración plasmática de creatinina (mg/dL)	Concentración Plasmática menos concentración Basal
0	1.1	0
3	78.4	77.3
13	17.5	16.4
23	7.5	6.4
35	6.7	5.6
63	5.4	4.3
94	4.8	3.7
122	4.2	3.1
360	2.8	1.7
601	2.6	1.5

En las siguientes ecuaciones se determina el área bajo la curva mediante la regla trapezoidal, tomando en cuenta los tiempos y las concentraciones plasmáticas menos la concentración basal en el perro 2.

$$3 \times 77.3 = 231.9$$

$$(13 - 3) \times \frac{16.4 + 7.3}{2} = \frac{93.7}{2} = 10 \times 46.85 = 468.5$$

$$(23 - 13) \times \frac{6.4 + 16.4}{2} = \frac{22.8}{2} = 10 \times 11.4 = 114$$

$$(35-23)\times\frac{5.6+6.4}{2}=\frac{12}{2}=12\times6=72$$

$$(63-35)\times\frac{4.3+5.6}{2}=\frac{9.9}{2}=28\times4.95=138.6$$

$$(94-63)\times\frac{3.7+4.3}{2}=\frac{8}{2}=31\times4=124$$

$$(122-94)\times\frac{3.1+3.7}{2}=\frac{6.8}{2}=28\times3.4=95.2$$

$$(360-122)\times\frac{1.7+3.1}{2}=\frac{4.8}{2}=238\times2.4=571.2$$

$$(601-360)\times\frac{1.5+1.7}{2}=\frac{3.2}{2}=241\times1.6=385.6$$

$$231.9+468.5+114+72+138.6+124+95.2+571.2+385.6=2{,}201$$

$$\frac{2{,}201}{100}=22.01$$

Perro 2: Tasa de filtrado glomerular= $\frac{80}{22.01}=3.63ml/kg/min$

8.0 DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio permitieron estimar la TFG por aclaramiento plasmático de creatinina exógena en perros jóvenes sanos. Los valores obtenidos son confiables, ya que los valores de creatinina en plasma se encontraron en rango antes de la aplicación de la creatinina, pasados los 600 minutos a la aplicación del marcador los valores plasmáticos se encontraron de nuevo en rangos normales. Los resultados de la TFG obtenidos, son similares con otras pruebas de aclaramiento plasmático y renal realizados en perros sanos (ver Tabla 1).

Se ha publicado que el valor de la TFG con varios marcadores y con diferentes métodos van de 2 a 4 mL/kg/min Watson *et al.* (2002). La determinación de la TFG es considerada en general como el parámetro más importante de la cuantificación de la función renal (Frennby *et al.,* 1996). Entre las ventajas que ofrecen la pruebas de aclaramiento plasmático es que no hay necesidad de realizar la colección de orina, al no ser necesario sondearse la vejiga se evita el riesgo de provocar infecciones, muestreo incompleto como ocurre con los estudios de aclaramiento renal (Nelson y Couto, 1998; Frennby y Sterner, 2002) y no se requieren de estudios de laboratorio adicionales ni de histopatología (biopsia renal). Este protocolo de aclaramiento plasmático con creatinina exógena no requiere instrumentación cara o sofisticada, por lo que está al alcance de los clínicos que tengan acceso a laboratorio de análisis clínicos. Otra de las ventajas es la determinación precisa de la tasa de filtrado glomerular y la posibilidad de acceder al diagnóstico temprano de enfermedad renal en cualquiera de sus fases, además de ser una prueba exacta para medir la depuración plasmática de creatinina. A diferencia de otro tipo de marcadores (inulina, urea, medios de contraste yodados), la creatinina se puede conseguir con facilidad, y al realizarse el estudio es más económico en comparación con otras pruebas de aclaramiento.

Una de las principales desventajas al realizar la prueba de aclaramiento plasmático con creatinina exógena es la dificultad para manejar a los pacientes

debido al número de toma de muestras (10 muestreos).

Las sustancias empleadas como marcadores para medir la depuración renal deben ser filtradas con libertad por el glomérulo (sin fijación a proteínas) y no afectadas por la resorción o secreción tubular o por el metabolismo en otras partes del cuerpo. Así mismo, la sustancia usada como marcador no debe modificar el funcionamiento renal. La depuración renal de la inulina es el método estándar para la determinación de TFG; sin embargo, es difícil medir la concentración de inulina en plasma y orina. El empleo de la creatinina exógena como marcador tiene las ventajas que es relativamente fácil de adquirir, su costo es accesible, su medición es ampliamente realizada en los laboratorios de análisis clínicos, su aplicación es inocua para los animales y por lo tanto resulta más práctica como marcador para determinar por pruebas de aclaramiento de la función renal.

La determinación de la concentración de la urea y de la creatinina en sangre como indicador de la TFG es limitada como analito único. Esto se debe a que son afectados por factores renales y extrarenales, haciéndoles poco específicos o sensibles. En medicina veterinaria no se cuenta con métodos convencionales exactos para diagnosticar la insuficiencia renal en etapas tempranas, pues la detección de hiperazotemia renal se presenta cuando ya se ha perdido más del 60% de la masa renal en forma irreversible y la medición de la TFG permite diagnosticar en fases tempranas la falla renal (Barajas, 2010).

En nuestro país se tiene un solo reporte de aclaramiento para la medición de la TFG en perros (Barajas, 2010). La falta de estudios para calcular la TFG es posiblemente debido a que implica conocer e interpretar los aspectos relacionados con modelos farmacocinéticos, la existencia de infraestructura instrumental para su análisis, el tiempo necesario que se emplea en la aplicación de los diferentes protocolos y el costo que representa su estudio. Aparte del aclaramiento renal con la inulina no existe actualmente un método universalmente aceptado como referente que se aplique en pequeñas especies.

Los estudios publicados sobre la medición de la TFG en perros se han realizado en animales de experimentación o pacientes sanos (Goy-Thollot *et al.*, 2006; Bexfield *et al.*, 2008), así como en animales con daño renal inducido quirúrgicamente o con enfermedad natural (Heiene y Moe, 1998). Los perros muy pequeños presentan superficies corporales proporcionales más pequeñas en comparación a perros de talla grande, resultando en que la TFG puede ser sobreestimada cuando se expresa en mL/kg/min. Por lo tanto, la TFG es alternativamente expresada en mL/kg/m^2 (Kerl y Cook, 2005). La referencia más directa debería ser en relación al peso de los riñones, pero esto no es posible en la práctica clínica. Sin embargo, la medida presenta una buena relación con el área de superficie corporal en animales y en el hombre, indicando que la base de comparación con el área de superficie corporal es la más útil (Schwartz y Furth, 2007).

La TFG se define como la producción de orina a partir del filtrado glomerular en una unidad de tiempo específica y se expresan en milímetros por minuto por kilogramo de peso corporal. Por lo tanto, los ensayos de aclaramiento renal se han utilizado para definir la TFG determinando el aclaramiento de un soluto transportado por el plasma a la orina. Lo más adecuado es que el soluto medido no esté ligado a proteínas, que pueda filtrarse libremente a través de los glomérulos y que ni se secrete ni se reabsorba en los túbulos renales. El aclaramiento de este soluto es proporcional a la TFG. La inulina y la creatina son adecuadas para esta finalidad (Sanderson, 2010).

El presente estudio se realizó en animales jóvenes sanos, y se propone obtener los valores de la TFG con este método en animales de diferentes edades: animales cachorros, prepúberes, adultos y perros geriátricos sanos y con enfermedad renal.

9.0 CONCLUSIONES

En este trabajo se aplicó un método práctico para estimar el aclaramiento plasmático empleando como marcador a la creatinina anhidro exógena para calcular la TFG en perros sanos, y se espera se pueda aplicar en perros con diferentes grados de daño renal.

La medición TFG por creatinina exógena es un buen método de diagnóstico ya que se puede recomendar cuando se sospecha o no de alguna afección renal. También se recomienda como un método de monitoreo preventivo para pacientes geriátricos; no obstante también se puede utilizar en pacientes de diferentes edades. La medición de la TFG con creatinina exógena es una prueba confiable que se puede realizar en casos clínicos y de investigación para diagnosticar daño renal antes de que el paciente manifieste hiperazotemia o uremia, la cual se presenta hasta que se ha perdido más del 60% de la masa renal funcional.

La medición de la depuración de creatinina exógena es la prueba más apropiada en los pacientes no hiperazotémicos para cuantificar la función renal. Sin embargo, las valoraciones cuantitativas seriadas de la insuficiencia renal pueden proporcionar al clínico una estimación precisa de la respuesta a la terapéutica y la progresión de la enfermedad.

10.0 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Anderson C. Shauna y Cockayne S. 1995. Química Clínica. Editorial interamericana Mc Graw-Hill. México, D.F. pp 373-374.

Alanis C. L.J. 1988. Fundamentos sobre urología clínica en perros y gatos. Ed. UNAM. México, D.F. p. 32.

Aurell M. 1994. Accurate and feasible measurements of GFR-is the iohexol clearance the answer?. Nephrol Dial Transplant. 9:1222-1224.

Barbour, G.L., Crumb, C.K., Boyd, C.M., Reeves, R.D., Rastogi, S.P., Patterson, R.M. 1975. Comparison of inulin, iothalamate, and ^{99m}TC-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. J Nuclear Medicine.17:317-320.

Bäck S.E., Krutzen E., Nilsson-Ehle P. 1988a. Contrast media as markers for glomerular filtration: a pharmacokinetic comparison of four agents. Scand J Clin Lab Invest 48:247–253.

Bäck S.E., Masson P., Nilsson-Ehle P. 1988b. A simple chemical method for the quantification of the contrast agent iohexol, applicable to glomerular filtration rate measurements. Scand J Clin Lab Invest 48:825-829.

Banks W.J.1986. Histología veterinaria aplicada. El manual moderno. México, pp 364.

Barajas L.I.N. 2010.Medición de la tasa de filtrado glomerular por electroforesis capilar con tres marcadores radiográficos en perros. Tesis de Maestría en Ciencias de la Salud. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr Ignacio Chávez” de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.Morelia, Mich.

Bexfield, N.H., Heiene, R., Gerritsen, R.J., Risoen, U., Eliassen, K.A., Herrtage,

M.E., Michell .R. 2008.Glomerular filtration rate estimated by 3-sample plasma clearance of iohexol en 118 healthy dogs. J Vet Int Med. 22:66-73.

Black, D.A.K., Cameron, J.S. 1979. Renal function En: Chemical diagnosis of disease. Brown S.S., Mitcheli E.I. and Young D.S. Editorial Elsevier. USA. p 453.

Boschi, S. y Marchesini, B. 1981.High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of iotalamate and o-iodohippurate. J Cromatography 224:139-143.

Bovée K.C. y Joyce T. 1979. Clinical evaluation of glomerular function, 24 hour creatinine clearance in dogs. J Am Vet Med Assoc 174:488-491.

Bonagura D. J.1999. Terapéutica Veterinaria de pequeños animales. Editor Kirk. Ed. McGraw-Hill. México, D.F. p. 1003.

Braselton E.W., Stuart K.J., Kruger J.M. 1997. Measurement of serum iohexol by determination of iodine with inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy. Clinical Chemistry 43:1429-1435.

Braun J. P., Lefebvre H. P., Watson D. J., 2003. Creatinine in the dog: A review. Veterinary Clinical Pathology. 4:162-179.

Brown S.A. 2003.Clinical Assessment of Renal Function: New Methods, Old Ideas. Proceedings 28th Congress of the Word Small Animal Veterinary Assotiation.24 a 27 de October.Thailand. Consulta en línea. <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?&CID=WSAVA2003&PID=pr06681&O=Generic> (Fecha de consulta 01 junio 2011).

Brown S.A., Finco D.R., Boudinot F.D., Wright J., Taver S.L., Cooper T.,1996. Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs.Am J Vet Res 57:105-110.

Brown S.C.W, O'Reilly P.H. 1991c. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: Evidence for a new gold standard. J Urol. 146: 675-679.

Chacón B.R. 2007. Valoración de los distintos métodos laboratoriales empleados en el diagnóstico de la insuficiencia renal crónica en perros. Revista electrónica de clínica veterinaria. Cáceres, España. pp. 1- 3.

Chew D.J. y DiBartola S.P. 2007. Prolonging Life and Kidney Function. Proceedings 32th Congress of the Word Small Animal Veterinary Assotiation.19 al 23 de agust. Sidney, Australia. Consulta en línea. <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2007&PID=pr18229&O=Generic> (Fecha de consulta 18 de junio de 2011).

Cotard J.P. 2003. Insuficiencia renal crónica en el perro y el gato. Vanguardia Veterinaria. 33:24-28.

Cunninghan G. J. 2005. Fisiología veterinaria. Tercera edición. Ed. Elsevier-Saunders. Madrid, España. pp 430-437.

Effersoe H., Rosenkilde P., Groth S., Jensen Li., Golman K. 1990. Measurement of renal function with iohexol.A comparison of iohexol, 99mTc-DTPA, and 51Cr-EDTA clearance. Invest Radiol 25:778-782.

Fettman M.J., Allen T.A., Wilke W.L., Radin M.J., Eubank MC.1985. Single-injection method for evaluation of renal function with 14C-inulin and 3H-tetraehylamnionium bromide in dogs and cats. Am J Vet Res 46:482-485.

Finco D. R., Coulter D. B. y Barsanti J. A. 1981.Simple, Accurate metod for clinical estimation of glomerular filtration rate in the dog. AM J Vet Res 42 (11:1874-1877).

Finco D. R. Brown S. A. Crowell W. A. Barsanti J. A. 1991. Exogenous Creatinine Clearance as a Measure of Glomerular Filtration Rate in Dogs With Reduced Renal Mass. AM J. Vet. Res 52: 1029-1032.

Finco D.R., Brown S.A., Brown C.A., Crowell W.A., Cooper T.A., Barsanti J.A. 1999. Progression of chronic renal disease in the dog. J Vet Intern Med 13:516-28.

Finco D.R., Braselton E.W., Cooper, T.A. 2001. Relationship beJ Vet Intern Med tween plasma iohexol clearance and urinary exogenous creatinine clearance in dogs. J Vet Intern Med 15:368-373.

Frandson R. D. y Spurgeon T. L. 1995. Anatomía y fisiología de los animales domésticos. Quinta edición. Ed. Mc-Graw Hill interamericana. México, D.F. pp. 370, 374.

Frennby B., Sterner G.., Almén T, Chai C. M., Jönsson B.A., Månsson S. 1996. Clearance of iohexol, chromium-51- ethylenediaminetetraacetic acid, and creatinine for determining the glomerular filtration rate in pigs with normal renal function: Comparison of different clearance techniques. Academy of Radiology 3:651-659.

Frennby B. 1997. Use of iohexol clearance to determine the glomerular filtration rate. A comparison between different clearance techniques in man and animal. Scand J Urol Nephrol 182:1-63.

Frennby B., Sterner G. 2002. Contrast media as markers of GFR.EurRadiol 12:475-484.

Gaspari, F.A., Mainardi, L., Ruggenenti, P., Remuzzi, G. 1991. High-performance chromatographic determination of iothalamic acid in human plasma and urine. J of Chomatography 570: 435-440.

Gaspari F.A., Perico N., Remuzzi G. 1997. Measurement of glomerular filtration rate. Kidney Int 52:S-151-S-154.

Gaspari, F.A., Perico, N.A., Remuzzi G.A.B. 1998. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. CurrOpinNephrolHypertens 7:675-680.

Gleadhill A., Michell, A.R. 1996. Evaluation of iohexol as a marker for the clinical measurement of glomerular filtration rate in dogs. Res Vet Sci 60:117-121.

Giudice E., Giannetto C., Fazio F., Piccione G. 2008. Daily rhythm of creatinine in dog: clinical and diagnostic significance. Biological Rhytm Research (i*first* article)1-7.

Goy-Thollot I., Chafotte C., Besse S., Garnier F., Barthez P.L. 2006. Iohexol plasma clearance in healthy dogs and cats. Vet Radiol Ultrasound 47:168-173.

Goldfarb S., McCullough P.A., McDermott J., Gay S.B. 2009. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for intervencional radiology diagnostic computed tomography radiology and interventional cardiology. Mayo Clin Proc 84: 170-179.

Gutierrez G. y Mendoza A. 2009. Medición de la presión arterial y proteinuria en un modelo quirúrgico de insuficiencia renal crónica en el perro. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Mich. 21 de agosto de 2009.

Guyton C. y Hall, J.E. 2001. Tratado de Fisiología Médica, 10ª edición. Editorial McGraw-Hill.Philadelphia Pennsylvania, U.S.A. Pp. 341, 342.

Hall, P.M., Rolin, H. 1995. Iothalamate clearance and its use in large-scale clinical

trials. Curr Opin Nephrol Hypertens 4:510-513.

Heiene R. y Moe L. 1998. Pharmacokenetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. J Vet Intern Med 12:401-414.

Heymsfield, S.B., Arteaga, C., Maccanus, C., Smith, J., Moffitt, S. 1983. Measurement of muscle mass in humans: Validty of the 24 hour urinary creatinina method. Am J Clin Nuctr 37:478-94.

Hjorth L., Wiebe T., Karpman D. 2002. Correct evaluation of renal glomerular fitration requires clearance assays. Pediatr Nephrol 17:847-851.

Hoste E.A., Damen J., Vanholder R.C., Lameire N.H., Delanghe J.R., Hauwe K.V., Colardyn F. A. 2005.Assesment of renal function in recently admitted critically ill in patients with normal serum creatinine. Nephrol Dial Trasplant 20:747-753.

Imai, E., Horio, M., Iseki, K., Yamagata, K., Watanabe, T., Hara, S., Ura, N., Kiyohara, Y., Hirakata, H., Moriyama, T., Ando, Y., Nitta, K., Inaguma, D., Narita, I., Iso, H., Wakai, K., Yasuda, Y., Tsukamoto, Y., Ito, S., Makino, H., Hishida, A., Matsuo, S. 2007. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. Clin Exp Nephrol 11: 156-163.

International Renal Interest Society. 2006. Guidelines on the diagnosis and assessment of progression of renal disease in small animals (IRIS Staging of CKD). Consulta en línea. <http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml> [Fecha de consulta 15 de agosto de 2011].

Kerl M.E., Cook C.R. 2005. Glomerular filtration rate and renal scintigraphy.ClinTech Small AnimPract 20:31-38.

Krawiec D.R., Itkin R.J. 1997. Cuando y como medir el índice de filtración glomerular y el flujo de plasma renal efectivo En: Terapéutica Veterinaria en Pequeños Animales XII. Editores Kirk y Bonagura. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. pp. 1003-1005.

Krutzen E., Bäck S.E., Nilsson-Ehle P. 1990. Determination of glomerular filtration rate using iohexol clearance and capillary sampling. Scand J Clin Lab Invest 50:279–283.

Labato M.A., Ross L.A. 1991. Plasma disappearance of creatinine as a renal function test in the dog.Res Vet Sci 50:253-258.

Laroute V., Lefebvre H.P., Costes G., Toutain P.L. 1999.Measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in the conscious beagle dog by single intravenous bolus of iohexol and paminohippuric acid. J PharmacolToxicol Methods 41:17-25.

Laroute V., Chetboul V., Roche L., Maurey C., Costes G., Pouchelon J-L., La Farge F., Boussouf, Lefebvre H.P. 2005. Quantitative evaluation of renal fintion in healthy Beagle puppies and mature dogs.Research Vet Sci 79:161-169.

Lindblad H.G., Berg U.B. 1994. Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations.ActaPaediatr 83:418-422.

Linnetz E.H. y Graves T.H. 2010. Glomerular Filtration Rate in general practice. Compend Contin Educ Vet. 32(10):E1-6.

Maldonado B.N. 2003. Frecuencia de casos médico quirúrgicos en una clínica veterinaria de la ciudad de Morelia. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Mich. 30 de enero del 2003.

MacGregor M.S., Boag D.E., Innes A. 2006. Chronic kidney disease: evoling strategies for detection and magnament of impaired renal function. Q J Med 99:365-375.

Miller, de Lahunta y Evans. 19.97. Disección del perro. Editorial McGraw-Hill. Philadelphia, Penn., U.S.A. Pp. 198-200

Moe L. y Heiene R. 1995. Estimation of glomerular filtration rate in dogs with 99M-Tc-DTPA and iohexol. Res Vet Sci 58:138-143.

Mourou M. 2002. Utilisation de la clairanceplasmatique de l'iothalamatepour la détermination du débit de filtrationglomérulairechez le chien :comparaisonavec les autres méthodes. Ph D Thesis. Université de Toulose. Ecole NationaleVétérinaire de Tolouse. Tolouse, France.

Nankivell, B.J. 2001. Creatinine clarance and the assessment of renal function. Australian Prescriber 24: 15- 17.

Nelson W.R. y Couto C.G. 1998.Medicina Interna de animales pequeños. Segunda edición. Ed. Inter-Médica. Buenos aires, Argentina. pp. 638-644, 650-651.

Núñez O. 1998. Análisis clínicos En: Métodos diagnósticos Modulo 1 del Diplomado a Distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos. Ediatdo por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. C.U. México. pp. 30-50.

Olsson B.A.A., Sveen K., Andrew E. 1983. Human Pharmacokinetics of iohexol: A new ionic contrast medium. InvestRadiol 18:177-182.

Pérez G. C. C. 2005. Biomodelos experimentales en la insuficiencia renal crónica. Discurso de ingreso como Académico Correspondiente a la Real Academia de Ciencias Veterinarias, España. Conferencia pronunciada el 14 de diciembre de 2005. Consulta en línea.

Peters A.M. 2003. The kinetic basis of glomerular filtration rate measurement and new concepts of indexation to body size. European of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 31:138-149

Polzin J. D., Osborne A. C. y Ross S. 2007. Tratado de medicina interna veterinaria. 6ª edición. Ed. ELSEVIER. Medrid, España. p. 1761

Ruckebush, Y. Phaneuf, L. P. y Dunlop, R. 1994. Fisiología de pequeñas y grandes especies. Editorial El Manual Moderno. pp. 193, 194, 195.

Rose B.D. 1985. Estudio clínico de la función renal En: Fisiopatología de las enfermedades renales. 1a ed. en español. Editorial McGraw-Hill de México. España. pp. 1-6.

Sanderson S. 2005a. Uso de Eritropoyetina y Calcitriol en la Insuficiencia Renal Crónica en Perros y Gatos. Memorias del 30o Congreso de la Word Small AnimallVeterinaryAssotiation. México, D.F.

Sanderson S. 2010b. Medida de la Tasa de Filtrado Glomerular: Uso Práctico de las Pruebas de Aclaramiento En: Terapéutica Veterinaria en Pequeños Animales XIII. Editores Kirk y Bonagura. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Pp. 868-871.

Sarkar, D.P., Rajeshwari, G., Shivaprakash. 2005. Cistatin C-Novel marker of glomerular filtration rate: a review. Indian J Clin Bioch 20: 139-144.

Schwartz G.J., Furth S., Cole S., Warandy B., Muñoz A. 2006a. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disapperance: Pilot study for chronic kidney disease in children. Kidney Int 69: 2010-2077.

Schwartz, G. J., Furth, S.L. 2007.Glomerular filtration rate measurement and

estimation in chronic kidney disease.PediatrNephrol 22:1839–1848.

Shemesh O., Goldbetz H., Kriss J.P., Myers B.D. 1985. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomérulopathic patients. Kidney Int 28:830-838.

Shihabi Z.K., Thompson, E.N., Constantinescu, M.S. 1993. Iohexol determination by direct injection of serum on the HPLC column. J Liq Chromatogr 16:1289-1296.

Torres Z.A. 1988. Apuntes sobre la historia de la nefrología en los últimos 50 años**.** Academia Nacional de Medicina de la República del Perú.
(Consulta en línea 10 agosto 2011).
<http://www.acadnacmedicina.org.pe/publicaciones/anal_2000/I_APUNTESSOBRELAHISTORIADELANEFROLOGIA.pdf>

Uozumi J., Nakamura M., Soejima K. 2001. Nephotoxic effects of ionic and no ionic contrast media on rat and human renal cortical slices. Clin Exp Nephrol 5:97-102.

Vaden S. L. 2004. Biopsy renal: methods and interpretation En: Veterinary Clinics.Small animal practice. Edit Elsevier Saunders. Pp 887-888.

Walser M., Drew H.H., Guldan J.L. 1993. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. Kidney Int 44:1145-1148.

Walser M., Drew H.H., LaFrance N.D. 1988. Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. Kidney Int 34:412-418.

Watson A.D, Lefebvre H.P., Concordet D, Laroute V, Ferré JP, Braun JP, Conchou F, Toutain PL. 2002.Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. J Vet Intern Med. 16:22-33.

Willard M. D. y Tvedten H. 2004. Diagnóstico Clinicopatologico Práctico en los pequeños animales. Cuarta edición. Ed. Inter-médica. Buenos Aires, Argentina. p. 163, 164.

11.0 ANEXOS

Anexo 1. Resultados de análisis clínicos realizados a los perros.

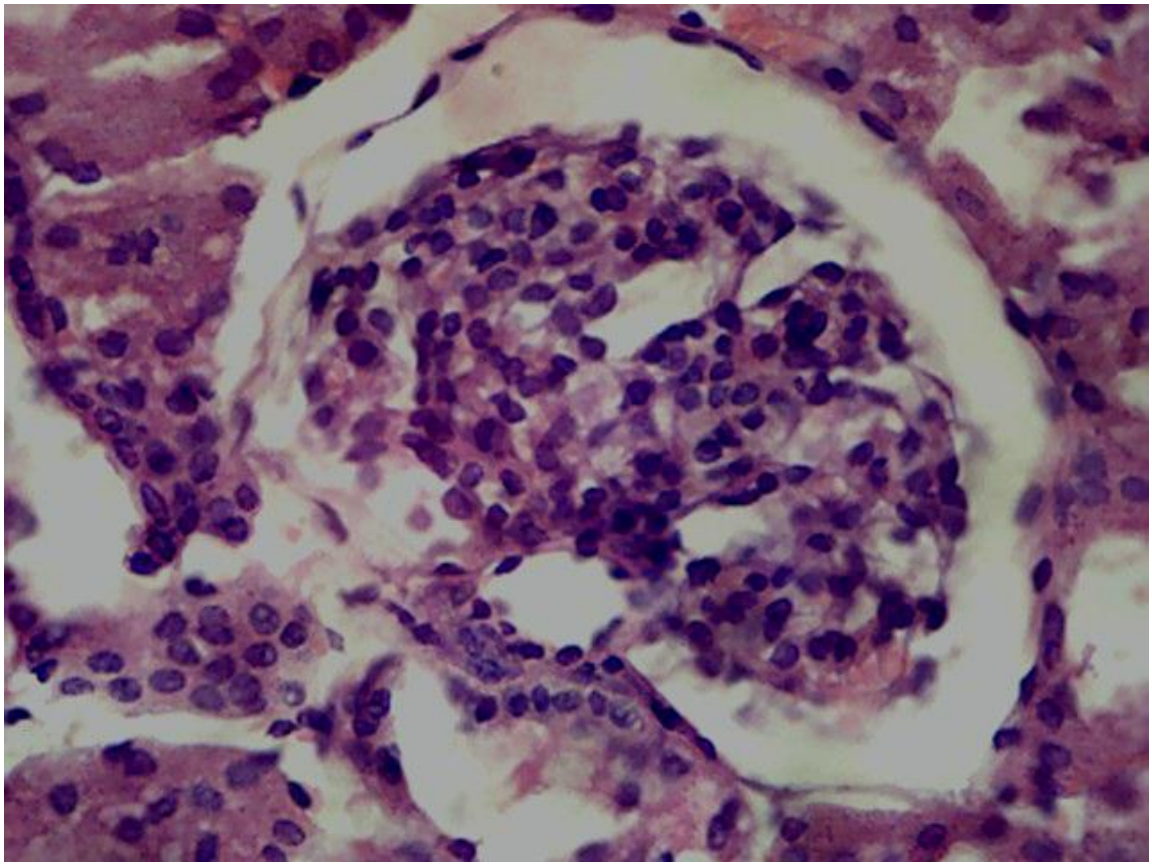
HEMOGRAMA

ANALITO	UNIDADES	VALOR DE REFERENCIA	PERRO 1	PERRO 2
HEMATOCRITO	L/L	0.37 - 0.55	0.41	0.42
HEMOGLOBINA	g/L	120 - 182	138	143
ERITROCITOS	10e 12/L	5.5 - 8.5	6.2	6.4
VGM	f/L	60 - 72	66	66
CGMH	g/L	320 - 360	336	341
RETICULOCITOS	10e 9/L	< 60	-	-
PLAQUETAS	10e 9/L	160 - 700	Cùmulossuf	404
PROTEINAS P.	g/L	60 - 75	70	81
FIBRINÓGENO	g/L		-	-
LEUCOCITOS	10e 9/L	6.0 - 17.0	10.7	9.4
DIFERENCIAL				
Neutrófilos seg.	10e 9/L	3.0 - 11.5	4.9	3.4
Neutrófilos banda	10e 9/L	0 - 0.3	0.2	0.4
Metamielocitos	10e 9/L	0	0	0
Mielocitos	10e 9/L	0	0	0
Linfocitos	10e 9/L	1.0 - 4.8	4.3	4.6
Monocitos	10e 9/L	0.1 - 1.4	0.2	0.4
Eosinófilos	10e 9/L	0.1 - 0.9	1.1	0.6
Basófilos	10e 9/L	Raros	0	0

QUÍMICA SANGUÍNEA

ANALITO	UNIDADES	VALOR DE REFERENCIA	PERRO1	PERRO 2
UREA	mmol/L	2.6 - 7.91	4	3.9
CREATININA	mmol/L	< 126	85	97
PROTEINAS TOT.	g/L	56.6 - 74.3	66	77
ALBUMINA	g/L	28.1 - 37.2	31	32
CALCIO	mmol/L	2.27 - 2.91	2.35	2.45
FÓSFORO I.	mmol/L	0.78 - 1.72	2.1	2.01
SODIO	mmol/L	141 - 153	142	146
POTASIO	mmol/L	3.82 - 5.34	5.05	5.22
CLORO	mmol/L	108 - 117	110	114
BICARBONATO	mmol/L	17 - 25	16	17
ANION GAP	Calculado	12 - 24	21	20
DIF IONES F.	Calculado	30 - 40	32	32

Anexo 3. Reportesde estudios histopatológicos de las biopsias renales

Perro	Reporte
1	Se revisaron secciones de tejido renal en el cual se observaron estructuras glomerulares, túbulos proximales y distales sin cambios patológicos aparentes, sin actividad parasitaria, bacteriana, viral o neoplásica.
2	Se revisaron secciones de tejido renal en el cual se observaron estructuras glomerulares, túbulos proximales y distales sin cambios patológicos aparentes, sin actividad parasitaria, bacteriana, viral o neoplásica.

ANEXO 4. Fotografía de corte histológico renal del perro 1. Corpúsculo renal. 100 X. Tinción de H y E.