



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**MEDICIÓN SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL Y PROTEINURIA EN UN MODELO
QUIRÚRGICO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PERROS**

TESIS QUE PRESENTAN:

**MARÍA GUADALUPE GUTIÉRREZ CANCINO
ANTONIO MENDOZA RUIZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:

MVZ Esp IGNACIO NETZAHUALCOYOTL BARAJAS LÓPEZ

COASESOR:

MVZ Esp NORMA AVILÉS TORRES

Morelia, Michoacán. Febrero 2009.



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y PROTEINURIA EN UN MODELO
QUIRÚRGICO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN PERROS**

TESIS QUE PRESENTAN:

**MARÍA GUADALUPE GUTIÉRREZ CANCINO
ANTONIO MENDOZA RUIZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Morelia, Michoacán. Febrero 2009

ÍNDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Marco teórico	3
II.1.	Anatomía y fisiología renal	3
II.1.1.	Características macroscópicas, morfológicas y su localización.....	3
II.1.2.	Unidad funcional: el nefrón	6
II.1.2.1.	Corpúsculo renal	6
II.1.2.2.	Túbulos corticales y medulares	7
II.1.2.3.	Aparato yuxtaglomerular	8
II.1.2.4.	Irrigación renal	8
II.1.2.5.	Inervación renal	9
II.1.2.6.	Histología del glomérulo	10
II.1.2.6.1.	Células mesangiales	10
II.1.2.7.	Fisiología de la filtración glomerular	10
II.2.	Insuficiencia renal crónica (IRC)	11
II.2.1.	Etiología	11
II.2.2.	Fisiopatología	13
II.3.	Signos clínicos de Insuficiencia Renal Crónica	13
II.3.1.	Consecuencias gastrointestinales	14
II.3.2.	Alteración de la capacidad para concentrar orina, poliuria, polidipsia y nicturia	15
II.3.3.	Hipertensión y consecuencias cardiovasculares	15
II.3.4.	Consecuencias neuromusculares.....	15
II.3.5.	Consecuencias hematológicas	16
II.3.6.	Hiperparatiroidismo secundario renal	16
II.3.7.	Alteraciones en la pruebas de laboratorio	17
II.4.	Estadíos de la IRC en perros	19
II.5.	Modelos animales de inducción de IRC	22
II.6.	Valoración de la función renal	24
II.6.1.	Técnicas de diagnóstico	24
II.6.2.	Creatinina y nitrógeno ureico en sangre (NUS)	25
II.7.	Presión arterial	26
II.7.1.	Fisiopatología de la hipertensión en la enfermedad renal	27
II.7.2.	Efectos clínicos sistémicos de la hipertensión	28
II.7.3.	Medición de la presión arterial	28
II.7.3.1.	Medición indirecta de la presión arterial	30
II.7.3.2.	Medición directa de la presión arterial	30
II.7.4.	Valores normales de presión arterial	31
II.7.5.	Implicaciones de la hipertensión en la insuficiencia renal	31
II.8.	Proteinuria	32
III.	Justificación	35
IV.	Objetivos	36
IV.1.	Objetivo general	36
IV.2.	Objetivos específicos	36
V.	Hipótesis	36
VI.	Materiales y métodos	37
VI.1.	Tipo de estudio	37
VI.2.	Reclutamiento de animales	37
VI.3.	Estado de salud de los animales	38
VI.4.	Constantes basales de los animales	38
VI.5.	Obtención de muestras para laboratorio	40
VI.6.	Medición de la presión sanguínea	41
VI.7.	Técnica quirúrgica	42
VI.8.	Muestreo de los pacientes	43

VI.9. Análisis de datos	43
VII. Resultados y discusión	44
VII.1. Hemograma	44
VII.2. Química clínica	45
VII.2.1. Glucosa	45
VII.2.2. Colesterol	46
VII.2.3. Nitrógeno ureico en sangre (NUS)	46
VII.2.4. Creatinina	47
VII.2.5. Fósforo y calcio	48
VII.3 Consumo de agua	50
VII.4 Examen general de orina (urianálisis)	51
VII.4.1. Densidad urinaria	51
VII.4.2. Proteinuria	52
VII.4.3. Relación proteína/creatinina en orina (UP/C)	53
VII.5. Presión sanguínea	53
VIII. Conclusiones	56
IX. Bibliografía consultada	58

ÍNDICE DE CUADROS Y GRÁFICAS

- Cuadro 1: Etiologías potenciales de la insuficiencia renal en perros 11
- Cuadro 2: Sustancias que aumentan sus concentraciones plasmáticas en los pacientes caninos con insuficiencia renal 13
- Cuadro 3: Estadíos de la IRC enperros de acuerdo con los niveles de urea y creatinina 19
- Cuadro 4: Estadíos de la IRC en perros de acuerdo con el UP/C 19
- Cuadro 5: Subestadíos de la IRC de acuerdo con la presión sistólica y diastólica 21
- Cuadro 6: Signos típicos asociados con hipertensión sistémica, enlistados por sistemas 29
- Cuadro 7: Clasificación de la presión sanguínea (BP) en perros 30
- Cuadro 8: Valores de presión arterial (mmHg) normales en perros 32
- Cuadro 9: Reseña de los perros reclutados 37
- Cuadro 10: Constantes basales en los perros inducidos a IRC, hemograma y química clínica 39
- Cuadro 11: Constantes basales en los perros inducidos a IRC, urianálisis, UP/C y presión sanguínea 40
- Cuadro 12: Valores de proteínas en orina, en los perros 1 y 2 52

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1: Localización de los riñones en cavidad abdominal 4
- Figura 2: Corte sagital del riñón 5
- Figura 3: El nefrón y sus túbulos colectores 7
- Figura 4: Irrigación renal 9
- Figura 5 Valores del hematocrito en los perros 1 y 2 44
- Figura 6: Valores de glucosa en sangre en los perros 1 y 2 45
- Figura 7: Valores de colesterol en los perros 1 y 2 46
- Figura 8: Valores de nitrógeno ureico en sangre en los perros 1 y 2 47
- Figura 9: Valores de creatinina en los perros 1 y 2 48
- Figura 10: Valores de fósforo sérico en los perros 1 y 2 49
- Figura 11: Valores de calcio en suero en los perros 1 y 2 50
- Figura 12: Valores de densidad urimaria en los perros 1 y 2 51
- Figura 13: Valores de UP/C en los perros 1 y 2 53
- Figura 14: Valores de presión sistólica, diastólica, MAP y frecuencia cardíaca en el perro 1 54
- Figura 15: Valores de presión sistólica, diastólica, MAP y frecuencia cardíaca en el perro 2 55

RESUMEN

La IRC es el trastorno renal más diagnosticado en perros. Sin embargo, sólo se observan signos cuando se han dañado >75% de los nefrones. El propósito del siguiente trabajo fue inducir quirúrgicamente insuficiencia renal a dos perros criollos, macho y hembra de 10 y 11 kg de peso, respectivamente, con el objetivo de evaluar los cambios en la presión arterial (PA) y la relación con la presentación de proteinuria durante un período de 12 semanas. La presión arterial fue medida utilizando el método de oscilometría. Para evaluar la presentación de proteinuria se determinó el ratio proteína/creatinina en orina (UP/C). Se midieron además, consumo de agua, hematocrito, nitrógeno uréico en sangre (NUS), niveles de creatinina, urea, fósforo, calcio, colesterol y glucosa séricos. Los resultados obtenidos mostraron presiones arteriales por debajo de los límites superiores (<150/90 mmHg), indicando ausencia de hipertensión. El hematocrito, urea, creatinina, colesterol y glucosa séricos no mostraron cambios significativos. El NUS se mantuvo elevado en ambos perros luego de la semana 3. En el perro macho la creatinina sérica se elevó, luego de la semana 7. El fósforo sérico se mantuvo elevado en ambos perros, mientras que el calcio disminuyó, en ambos casos, a partir de la semana 5. Los valores de UP/C se mantuvieron por encima de lo normal (<1) durante todo el estudio, asociándose esto a la presencia de sedimento urinario activo. No fue posible establecer relación entre el ratio UP/C en orina y la PA debido a la existencia de infección en tracto urinario bajo en ambos perros durante el estudio.

Palabras clave: Insuficiencia Renal Crónica, Fisiopatología Renal, Modelos de Inducción de Insuficiencia Renal.

I. INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia renal crónica (IRC) es un problema que causa considerable morbilidad y mortalidad en perros y gatos. Es la forma más común de enfermedad renal, ya que se ha considerado que uno de cada tres gatos y uno de cada cinco perros geriátricos en los Estados Unidos padecen esta enfermedad que se caracteriza por ser progresiva e irreversible (Sanderson, 2005); sin embargo, no se cuenta con estudios epidemiológicos en nuestro país de esta enfermedad. Las afecciones del sistema genitourinario han sido reportadas como la cuarta causa de presentación a consulta de perros en una clínica veterinaria de la ciudad de Morelia, Michoacán (Maldonado, 2003).

La IRC en perros es una patología observada en nuestro medio, sin embargo se considera que muchas veces no se diagnostica debido, principalmente, a la falta de disposición por parte del propietario para realizar estudios de laboratorio, el desconocimiento del clínico veterinario y la limitación de la existencia de laboratorios de patología clínica veterinaria (Moreno *et al.*, 2007). Con frecuencia, los médicos veterinarios no detectan la presencia de enfermedades renales en estos animales, hasta que las condiciones han avanzado a etapas terminales, donde ya existen signos clínicos de uremia.

Una nefropatía se define como la presencia de anomalías estructurales o funcionales en uno o ambos riñones (microscópicas y macroscópicas). La severidad e implicación clínica de la enfermedad renal varía ampliamente dependiendo de la magnitud de la afección renal (Polzin *et al.*, 2007). La IRC ocurrida naturalmente en perros y humanos es progresiva y típicamente termina en uremia y muerte. La progresión de la enfermedad se atribuye a la persistencia de la causa inicial y/o a que los mecanismos compensatorios de la masa renal restante han sido reducidos a valores críticos (Finco *et al.*, 1999).

La proteinuria y la hipertensión sistémica son consecuencias de la enfermedad renal pero también conducen pérdida gradual del tejido renal funcional. Los niveles de proteinuria han sido relacionados con la tasa de progresión de la enfermedad renal, tanto en perros como en humanos, y la proteinuria persistente se asocia con incrementos en la mortalidad (William *et al*es, 1994).

Las pruebas para el diagnóstico de la insuficiencia renal usadas son la medición de urea y creatinina en sangre, densidad urinaria, radio proteína/creatinina en orina (UP/C) y tasa de filtrado glomerular. A los valores de urea y creatinina elevados se les denomina azotemia; cuando la azotemia es acompañada de una densidad urinaria menor a 1.030 se dice que el paciente presenta insuficiencia renal. Sin embargo, estas pruebas tienen la limitación de ser poco sensibles y específicas, además de no valorarse condiciones como la hipertensión arterial y la UP/C, que inciden en la morbilidad y un mayor daño renal, Además, la sola valoración de los niveles de urea y creatinina en sangre no permiten establecer un diagnóstico temprano de la insuficiencia renal.

La International Renal Interest Society (IRIS) propuso en el 2006 un sistema de estadificación en cuatro categorías a la IRC en perros. Esta estadificación es asignada basándose en estudios del nivel de funcionamiento renal, en el que se incluye la aproximación a la TFG por la medición de la urea y creatinina en sangre, además de la Medición de la Presión Arterial Periférica (MPAP) y la razón de proteína:creatinina en orina. Este sistema de estadificación pretende la aplicación oportuna de procedimientos diagnósticos, de pronóstico y tratamiento de la enfermedad renal en el perro y en el gato. 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).

II. MARCO TEORICO

II.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA RENAL

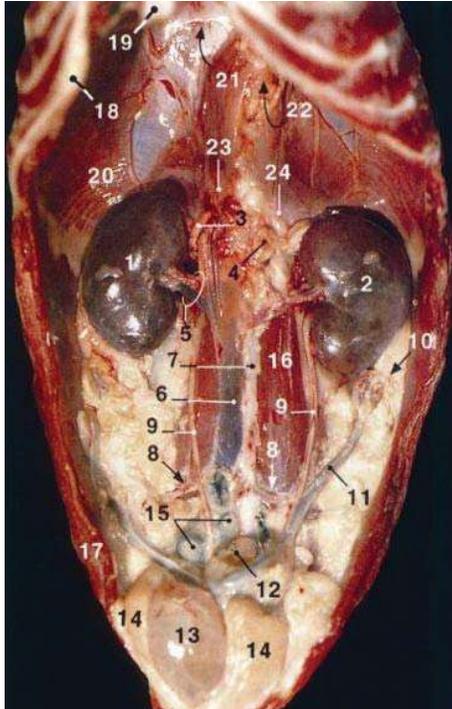
Los riñones reciben alrededor del 25% del gasto cardiaco, filtran el plasma y los constituyentes plasmáticos de la sangre, y de este modo resorben de manera selectiva el agua y las sustancias útiles del filtrado y excretan finalmente el exceso y los productos de desecho del plasma (Frandsen y Spurgeon, 1995). Además de la producción y liberación de hormonas por el riñón que juegan una función vital en el control de la presión sanguínea sistémica y en la producción de glóbulos rojos. Con una diversidad de responsabilidades para mantener la homeostasis del cuerpo (Cunningham, 2005).

II.1.1 Características macroscópicas, morfológicas y su localización

Los riñones en el perro son uniformes, tienen aproximadamente el mismo tamaño, y representan aproximadamente el 0.5% del peso corporal (Osborne y Fletcher, 1995). Ambos tienen forma de habichuela, son gruesos dorsoventralmente, presentan una superficie ventral redondeada y otra dorsal menos convexa; las superficies son lisas y de color rojo oscuro, o rojo azulado. Los riñones son retroperitoneales y se localizan en la región sublumbar a los lados de la aorta y la vena cava caudal (Sisson *et al*, 2001)

El riñón derecho es situado bajo las vertebrae torácicas 12 y 13, lumbares 1, 2 y 3; el riñón izquierdo es situado en posición ligeramente más caudal (fig. 1). El riñón presenta dos zonas bien diferentes, una porción superficial de color obscuro: la

corteza, y una porción más profunda de color más clara: la médula. La médula está compuesta de una serie de estructuras cónicas: las pirámides de Malpighi o pirámides medulares. Estas estructuras hacen contacto con la zona interna del corteza, y sus cumbres (papilas) son dirigidos hacia el calice (Pavaux, 1997).



1. Riñón derecho
2. Riñón izquierdo
3. Glándula suprarrenal derecha
4. Glándula suprarrenal izquierda
5. Arteria y vena renales
6. Vena cava caudal
7. Aorta abdominal
8. Arteria y vena ilíacas circunflejas profundas
9. Uréteres
10. Bolsa ovárica
11. Cuerno uterino
12. Colon descendente
13. Vejiga
14. Ligamento lateral de la vesícula
15. Linfonodo ileosacro
16. Músculo psoas grande y pequeño
17. Músculos abdominales
18. Cartílago costal
19. Proceso xifoides
20. Región lumbar.

Figura 1. Localización de los riñones en cavidad abdominal (Fuente: Ruberte y Sautet, 1998).

El borde medial del riñón, generalmente cóncavo, presenta una gran depresión, el hilio renal, por donde entran arterias y nervios y salen las venas, linfáticos y el uréter correspondiente. La porción dilatada dentro del riñón, que forma el origen del uréter, se llama pelvis renal, donde se recibe la orina de los túbulos colectores. La cavidad donde está contenida la pelvis renal se llama seno renal (Frandsen y Spurgeon, 1995).

II.1.2 Unidad funcional: el nefrón

La unidad anatómica y funcional del riñón es el nefrón (Alanís, 1988). El nefrón está compuesto del corpúsculo renal y de túbulo contorneado proximal, asa de Henle y túbulo contorneado distal, continuado por el túbulo colector (Steven y Lowe, s/f).

II.1.2.1 Corpúsculo renal

El corpúsculo renal está compuesto por el glomérulo y cápsula de Bowman (cápsula glomerular), (fig. 3), todos los glomérulos son localizados en la parte cortical del riñón (Frandsen y Spurgeon, 1995; Burkitt *et al*, 1993).

Los nefrones cuyo glomérulo está localizado en las porciones externas de la corteza renal tienen asas de Henle relativamente cortas mientras que los nefrones cuyos glomérulos están localizados adyacentes a la médula renal (llamados yuxtamedulares o yuxtacorticales) tienen asas de Henle relativamente largas que se extienden bien dentro de la médula renal (Alanís, 1988).

El espacio entre el glomérulo y cápsula de Bowman que recoge el filtrado glomerular se llama espacio urinario (ó espacio de Bowman) (Alanís, 1988).

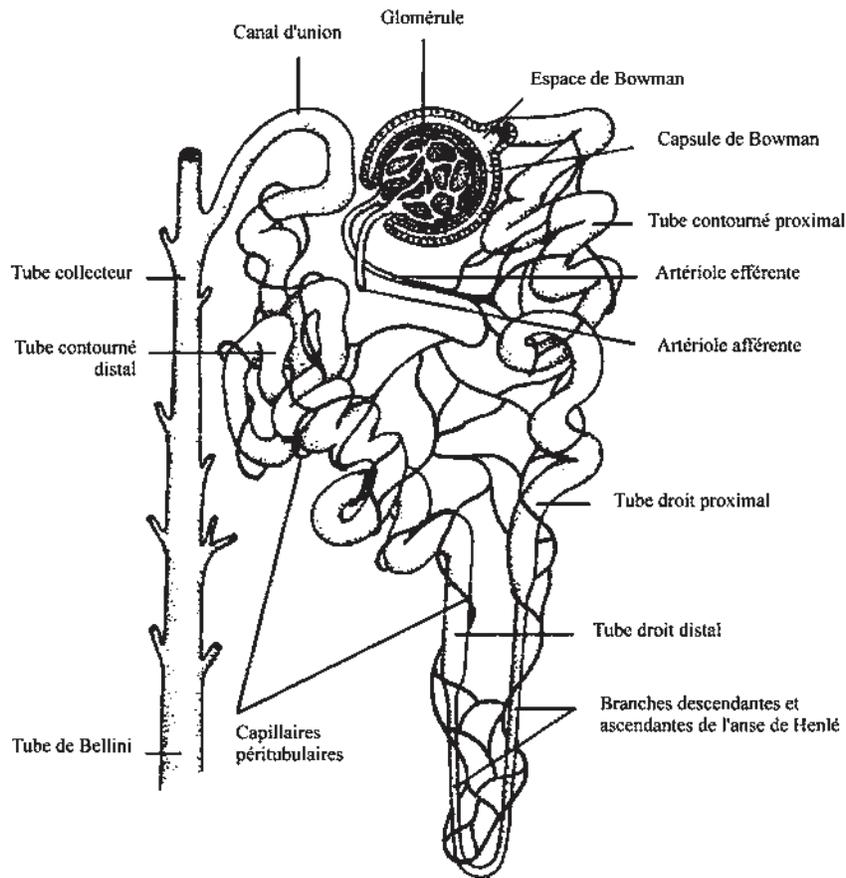


Figura 3. El nefrón y sus túbulos colectores (Fuente: Banks, 1993)

II.1.2.2 Túbulos corticales y medulares

El túbulo contorneado proximal (TCP) es la parte más larga del nefrón. Es el encargado de importantes fenómenos de reabsorción y de secreción, es responsable de la reabsorción del ultrafiltrado en un porcentaje mayor que el resto del túbulo (Banks, 1993; Cunningham, 2005).

El asa de Henle posee una porción ancha y una porción estrecha. Esta es el alargamiento del TCP. Se prolonga en la médula por su rama descendente y remonta a la corteza por su rama ascendente (Bovee *et al*, 1979).

El túbulo contorneado distal (TCD) es el alargamiento de la rama descendente del asa de Henle. Se encuentra esencialmente en la corteza, realiza un rol importante en el equilibrio ácido-básico (Banks, 1993; Bovee *et al*, 1979).

II.1.2.3 Aparato yuxtaglomerular

El aparato yuxtaglomerular está situado en un espacio comprendido entre las arteriolas aferentes, las arteriolas eferentes, el glomérulo y la parte del túbulo contorneado distal. Este aparato comprende dos partes: la macula densa y el calis (Rosovsky *et al*, 1996). Modifica la hemodinamia corporal y localmente a nivel renal, liberando renina y controlando el sistema renina-angiotensina, por las arteriolas aferentes y en menor grado por las arteriolas eferentes y células granulares (Alanís, 1988).

II.1.2.4 Irrigación renal

Ambos riñones reciben el 25% del gasto cardiaco. La vascularización proviene de la aorta abdominal. Esta da nacimiento a las arterias renales. Se dividen entonces en el hilio en 3 a 6 ramas interlobulares por riñón (figura 4) (Braun *et al*, 1996; Steven y Lowe, s/f). Casi al llegar a la corteza se curvan de manera brusca en forma de arco, y se les ha llamado arterias arciformes o arcuatas (Frandsen y Spurgeon, 1995).

Cada arteria arciforme se ramifica en varias arteriolas aferentes. Cada arteriola aferente se ramifica para formar una red capilar llamada glomérulo. Una arteriola eferente sale de cada glomérulo, ramificándose directamente hacia la médula, formando las arterias rectas (Frandsen y Spurgeon, 1995).

Las venas arcuatas recogen la sangre, tanto de la corteza como de la médula, transcurren por ésta como venas interlobulares y terminan al desembocar en la vena renal. Los linfáticos llevan linfa recogida del riñón hasta los ganglios renales (Frandsen y Spurgeon, 1995).

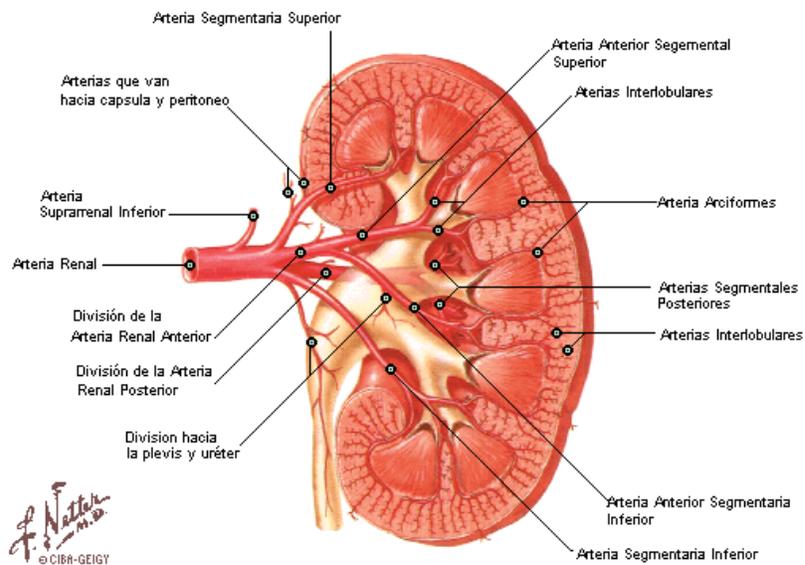


Figura 4. Irrigación renal (Fuente: Guyton y Hall, 2001).

II.1.2.5 Inervación renal

Los riñones están inervados por ramas simpáticas procedentes del plexo renal, las cuales siguen paralelas a las arteriolas hasta llegar a las glomerulares. También llegan al riñón ramas del nervio vago. En el riñón se encuentran nervios vasodilatadores y vasoconstrictores (Frandsen y Spurgeon, 1995).

II.1.2.6 Histología del glomérulo

El glomérulo es una red de capilares anastomosados que invaginan en la cápsula de Bowman (Ross *et al*, s/f).

II.1.2.6.1 Células mesangiales

Están situadas entre los capilares glomerulares, son irregulares y poseen alargamientos citoplasmáticos que se extienden a la matriz mesangial extracelular, forman con su matriz extracelular el mesangio. Estas células poseen filamentos de actina que les otorgan la capacidad de contraerse.

II.1.2.7 Fisiología de la filtración glomerular

Los factores más importantes que influyen la filtración glomerular son:

- La presión hidrostática de la sangre dentro del capilar
- La presión oncótica del fluido en el espacio Bowman (el ultrafiltrado).
- La naturaleza misma del filtrado (Cunninghan, 2005; Finco, 1995).

Las características estructurales y químicas de la pared capilar glomerular establecen también su permeabilidad selectiva (Cunninghan, 2005).

Las fuerzas que favorecen a la filtración son:

- La presión hidrostática en la luz del capilar
- La presión oncótica en la capsula de Bowman potencializa la filtración.

Las principales fuerzas opuestas a la filtración son:

- La presión oncótica dentro del capilar glomerular
- La presión hidrostática en el espacio Bowman. (Reece, s/f; Ruckebushy *et al*, s/f; Cunningham, 2005).

La diferencia entre las fuerzas opuestas en actuación, provoca una presión que permite a un perro de 25 kg filtrar 60 a 80 litros por día, equivalente a 2 a 4 ml/kg/min de orina (Reece, s/f; Ruckebushy *et al*, s/f).

II.2 INSUFICIENCIA RENAL CRONICA (IRC)

Numerosas enfermedades pueden producir un deterioro morfológico y funcional de los riñones, resultando en incapacidad para llevar a cabo sus misiones de excreción y regulación. Si esta inoperancia funcional se instaura de manera progresiva, se acompaña de inutilización de los nefrones y se expresa mediante una disminución lenta y progresiva del filtrado glomerular hablamos de la insuficiencia renal crónica.

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). La insuficiencia renal crónica aparece cuando más del 75% de los nefrones funcionales se ven dañados (Foyer, 2006).

II.2.1 Etiología

Según Alanis (1988) las etiologías de IRC más comunes incluyen: insuficiencia renal aguda irreversible, displasia y aplasia renal congénita, enfermedades glomerulares (glomerulonefritis, amiloidosis), enfermedades túbulo-intersticiales (pielonefritis, enfermedades renal idiopática) y neoplasias (linfosarcoma) (cuadro 1).

Cuadro 1. Etiologías potenciales de la Insuficiencia Renal Crónica en perros

Condiciones inmunológicas	Lupus eritematoso sistémico Glomerulonefritis Vasculitis
Amiloidosis Neoplasias	Primarias Secundarias
Nefrotóxicos Isquemia renal Condiciones inflamatorias o infecciosas	Pielonefritis
Condiciones hereditarias y congénitas	Leptospirosis Cálculos renales Hipoplasia y displasia renal
Obstrucción del flujo de orina Idiopática	Riñones poliquísticos Nefropatías familiares

(Fuente: Alanís, 1988)

Dado que los pacientes no muestran signos clínicos asociados con IRC hasta que la tasa de filtración glomerular (TFG) es reducida a un 25 a 30% de lo normal, el síndrome se hace aparente únicamente después de un periodo prolongado (Senior, 2005).

II.2.2 Fisiopatología

La filtración glomerular reducida redundará en incremento de las concentraciones plasmáticas de las sustancias que normalmente son eliminadas del cuerpo mediante la excreción renal (cuadro 2) (Nelson y Couto, 2000).

Cuadro 2. Sustancias que aumentan sus concentraciones plasmáticas en los pacientes caninos con Insuficiencia renal crónica.

Aminoácidos	Hormona paratiroidea
Amoniaco	Péptidos
Aminas aromáticas y alifáticas	Fenoles
Creatinina	Fosfato
Monofosfato de adenosina cíclico	Poliioles
Gastrina	Derivados de la purina y pirimidina
Glucagón	Renina
Hormona de crecimiento	Ribonucleasa
Compuestos guanidina	Urea
Índoles	Acido úrico

(Fuente: Nelson y Couto, 2000).

Durante la fase silenciosa clínica temprana de la IRC, inicialmente la tasa de filtrado glomerular (TFG) es reducida en un 25 a 30% de lo normal (Senior, 2005).

La uremia es el estado clínico que implica un fracaso excretor renal, donde se ven afectadas distintas funciones metabólicas y endocrinas que realiza el riñón, con aparición de anemia, desnutrición, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, uso deficiente de la energía, alteraciones de la inmunidad y enfermedades óseas metabólicas (Polzin *et al*, 2007).

II.3 Signos clínicos de IRC

Los signos particulares de la IRC incluyen antecedentes de pérdida ponderal y polidipsia/poliuria, mala condición corporal, anemia no regenerativa y riñones pequeños y de formas irregulares (Nelson y Couto, 2000).

II.3.1 Consecuencias gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales (GI) son signos clínicos de uremia, frecuentes y evidentes (Polzin *et al*, 2007; Shulman y Krawiec, 2001). Los factores que provocan la pérdida de peso y la desnutrición comprenden, según Polzin *et al* (2007):

- **Anorexia:** por poliuria-polidipsia, hipocalcemia, acidosis metabólica, anemia no regenerativa, hipergastrinemia, hiperparatiroidismo secundario, toxinas urémicas e hiperacidez gástrica y náusea (Shulman y Krawiec, 2001)
- **Vómitos:** por hipocalcemia, acidosis y gastroenteritis urémica. La intensidad de los vómitos se relaciona directamente con la gravedad de la ozotemia (Polzin *et al*, 2007).
- **Gastropatía (gastroenteritis urémica):** La gastrina induce la secreción ácida gástrica directamente a estimular los receptores localizados en las células parietales gástricas y aumentando la liberación de histamina en los mastocitos de la mucosa gástrica. Más del 40% de la gastrina circulante se metaboliza en los riñones, el trastorno de la función renal puede estimular la hipergastrinemia (Polzin *et al*, 2007). La hipergastrinemia estimula las células parietales para liberar más ácido clorhídrico (Shulman y Krawiec, 2001; Lazarus, 1991; Doherty, 1992).
- **Estomatitis:** La hiperazotemia da lugar a un incremento de la excreción de urea en la cavidad bucal. Las ureasas bacterianas desdoblan la urea en amoníaco, lo que causa la estomatitis (Shulman y Krawiec, 2001).

- **Estreñimiento:** El estreñimiento, atribuible sobre todo a la deshidratación. Los agentes de unión a fosfato empleados en el tratamiento de IRC también pueden causar estreñimiento (Shulman y Krawiec, 2001).

II.3.2 Alteración de la capacidad para concentrar la orina, poliuria, polidipsia y nicturia

La pérdida de la sensibilidad renal a la hormona antidiurética (ADH) puede ser resultado de un aumento del flujo tubular renal distal, que limita el equilibrio del líquido tubular con el intersticio medular hipertónico. En la uremia pueden estar alteradas la actividad de la adenil ciclasa estimulada por la ADH y la permeabilidad al agua en el nefrón distal. La polidipsia es una respuesta compensadora clara a la poliuria (Polzin *et al*, 2007).

II.3.3 Hipertensión arterial y consecuencias cardiovasculares

La hipertensión puede ser una causa o una consecuencia de la IRC. Cuando está presente, afecta negativamente al pronóstico a largo plazo. La incidencia de hipertensión es del 30 al 93% en los perros con IRC (Polzin *et al*, 2007). La fisiopatología de la hipertensión sistémica se describe en capítulos posteriores

II.3.4 Consecuencias neuromusculares

En los perros con signos neurológicos, la alteración de la conciencia (31% de los pacientes) y las convulsiones (29% de los pacientes) son los signos más habituales. Se sospecha que las bombas del calcio desempeñan una función en la encefalopatía urémica porque median la liberación de neurotransmisores y la información que se

trasmite a las terminales nerviosas. La polimiopatía hipocalémica se ha observado en ocasiones asociada a la IRC, ya que el desequilibrio del potasio se manifiesta clínicamente como una disfunción neuromuscular, cuyo signo principal es la debilidad muscular (Polzin *et al*, 2007).

II.3.5. Consecuencias hematológicas

La deficiencia en la síntesis de eritropoyetina es la causa principal de anemia (Laporta y Bárcena, s/f). Ésta se caracteriza por eritrocitos normocrómicos y normocíticos. La eritropoyetina se sintetiza en el riñón a demanda en respuesta a la hipoxia del tejido intrarrenal debido a la disminución de la capacidad para transportar oxígeno (anemia) o del contenido de oxígeno (hipoxia). Otras causas clínicamente importantes de la anemia en perros con IRC son la deficiencia de hierro y la hemorragia digestiva crónica. Los signos clínicos de anemia comprenden palidez de las mucosas, fatiga, apatía, letargo, debilidad y anorexia (Polzin *et al*, 2007).

II.3.6 Hiperparatiroidismo secundario renal

Considerado como un cambio adaptativo caracterizado por la no conversión de la vitamina D en su forma activa o calcitriol, además del deficiente filtrado glomerular, que disminuye el calcio sérico, este proceso de disminución del calcio ionizado, causando la producción de paratohormona (PTH) (Laporta y Bárcena, s/f).

La deficiencia relativa y absoluta de calcitriol desempeña un papel fundamental en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario renal (Polzin *et al*, 2007). En la IRC, solo la concentración sérica de calcio se relaciona con la actividad de la PTH sérica. Los signos clínicos asociados a la osteodistrofia renal no son frecuentes en los perros y gatos. En los perros suelen surgir más a menudo en pacientes inmaduros,

presumiblemente debido a que el hueso en crecimiento metabólicamente activo es más sensible a los efectos adversos del hiperparatiroidismo (Polzin *et al*, 2007).

Los huesos del cráneo y la mandíbula son los que más se afectan y pueden desmineralizarse en tal medida que los dientes se tornan móviles y los cambios fibrosos son evidentes, especialmente en maxilar. Las posibles consecuencias clínicas no esqueléticas del hiperparatiroidismo comprenden embotamiento mental y letargo, debilidad, anorexia y un aumento de la incidencia debido a inmunodeficiencia (Polzin *et al*, 2007).

II.3.7 Alteraciones en las pruebas de laboratorio

La acidosis crónica se debe principalmente a la capacidad limitada de los riñones para excretar los iones hidrógeno. La alteración de la reabsorción tubular renal de bicarbonato filtrado también puede contribuir a la acidosis (Polzin *et al*, 2007).

La acidosis puede favorecer la desnutrición proteica en los pacientes con IRC. El catabolismo de las proteínas aumenta en los pacientes con acidosis para proporcionar una fuente de nitrógeno para la síntesis hepática de glutamina, que es el sustrato de aminogenia renal. Los efectos combinados de la reducción de la síntesis de proteínas debido a la uremia y la aceleración de la proteólisis debido a la acidosis estimula el aumento del nitrógeno ureico en la sangre (NUS), el incremento de la excreción de nitrógeno y el balance negativo de nitrógeno típico de la acidosis urémica (Polzin *et al*, 2007).

La acidosis metabólica estimula la degradación irreversible de los aminoácidos de cadena ramificada esenciales y estimula la degradación de proteínas en el músculo. Por lo tanto, la acidosis puede limitar la capacidad del paciente para adaptarse a la restricción de proteínas en la dieta. Otro efecto clínico de la IRC es la azotemia. Ésta

se define como un exceso de urea u otros compuestos nitrogenados no proteicos en la sangre. Con fines prácticos, el NUS puede considerarse un marcador de las toxinas urémicas retenidas, pero suele usarse la creatinina como una medida más fiable de la TFG en los pacientes con IR (Polzin *et al*, 2007).

Los riñones desempeñan una función fundamental en la regulación del equilibrio del fósforo porque son su vía principal de excreción. La excreción renal de fósforo es la diferencia entre su filtración glomerular y la reabsorción tubular. El aumento de los niveles de hormona paratiroidea (PTH) estimula la excreción renal de fósforo al reducir el transporte tubular máximo para la reabsorción del fósforo en el túbulo proximal a través del sistema de la adenil-ciclasa. Cuando la TFG disminuye por debajo del 20% de lo normal, este efecto adaptativo, y el riñón ya no es capaz de evitar la hiperfosfatemia (Polzin *et al*, 2007).

Normalmente los riñones regulan el potasio estrechamente, casi todo se reabsorbe antes de llegar a los túbulos distales. La mayoría del potasio que aparece en la orina es resultado de la secreción de potasio desde las células tubulares a la luz en la nefrona distal. La depleción marcada de potasio también se ha relacionado con poliuria debido a una disminución de la sensibilidad renal a la ADH (Polzin *et al*, 2007).

II.4 Estadíos de la IRC en perros

En el año 2006 la International Renal Interest Society (IRIS) propuso la clasificación de los pacientes con IRC en 4 estadíos (Cuadro 3). La insuficiencia renal crónica en perros y gatos progresa generalmente iniciando de un estado no azotémico a un estado terminal urémico. Este esquema de clasificación está basado en el uso de la concentración de creatinina sérica para estimar el grado de declinación de la TFG causado por la enfermedad renal. Son cuatro los grados o estadíos, en el estadio 1

se presenta IRC sin azotemia, el estadio 2 se observa azotemia ligera, en el estadio 3 azotemia moderada y en el estadio 4 se presenta azotemia renal severa (Brown, 2006). Después, el paciente se subclasifica tomando como referencia la proteinuria, el ratio proteína /creatinina (UP/C) y la presión arterial (Cuadros 4 y 5).

Cuadro 3. Estadios de la IRC en perros, de acuerdo con los niveles de creatinina en sangre.

Fase 1. (sin azotemia) Creatinina <125 µmol/L
Fase 2 (azotemia renal leve) Creatinina 125-180 µmol/L
Fase 3 (azotemia renal moderada) Creatinina 181-440 µmol/L
Fase renal 4 (azotemia renal grave) Creatinina > 440 µmol/L

(Fuente: IRIS, 2006)

Cuadro 4. Subestadios de la IRC de acuerdo con el UP/C

Valor de UP/C	Subestadio
<0.2	Sin proteinuria
0.2-0.5	Proteinuria marginal
>0.5	Proteinuria

(Fuente: IRIS, 2006).

El objetivo de la identificación de proteinuria en pacientes con IRC es establecer si es de origen renal o pre-renal. El UP/C en orina debería ser medido en todos los pacientes con IRC, siempre y cuando no exista inflamación, hemorragia o infección

en el tracto urinario. Se considera que un paciente presenta proteinuria cuando los valores de UP/C se encuentran >0.5 (IRIS, 2006).

Otro de los factores involucrados en la caracterización de un paciente con IRC es la presión arterial (PA). Los pacientes deben ser condicionados para llevar a cabo la medición de la PA. Se deben realizar varias mediciones, bajo condiciones que eviten el estrés en los pacientes, para poder ubicar al paciente en el estadio correspondiente (Cuadro 5).

La persistencia o la elevación de la presión sanguínea deberán ser juzgadas mediante mediciones múltiples, hechas sobre la siguiente escala:

- Cada 2 meses: si el paciente está en la categoría de riesgo moderado
- Con intervalos de 1-2 semanas: si el paciente fue situado en la categoría de riesgo alto (IRIS, 2006)

En los estadios I y II por lo general el perro no manifiesta signos clínicos; sin embargo, en el estadio II en algunos pacientes puede presentarse poliuria-polidipsia que en la mayoría de los casos pasa desapercibida por el propietario y solo bajo un estricto monitoreo hospitalario puede ser detectada; en algunas ocasiones se pueden observar pequeñas elevaciones de la creatinina sérica sin llegar a presentar densidades urinarias mayores de 1.030, así como tendencias a la anemia asociada a la deficiencia de eritropoyetina (Del Angel, 2005).

Cuadro 5. Subestadios de la IRC de acuerdo con la presión sistólica y diastólica

Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)	Subestadio
<150	<95	Riesgo mínimo
150-159	95-99	Bajo riesgo
160-179	100-119	Riesgo moderado
≥180	>120	Riesgo alto
Sin evidencia de daño en órganos		Sin complicaciones
Evidencia de daño en órganos		Complicaciones
Presión arterial no medible		Riesgo no determinado

(Fuente: IRIS, 2006)

Para los casos de pacientes geriátricos y pacientes con enfermedades concurrentes no azotémicos, siempre es bueno tener en cuenta que estos pacientes pueden estar dentro del estadio II y tomar las precauciones adecuadas cuando estos pacientes sean sometidos a procedimientos que puedan generar un efecto hipotensor como la anestesia y los procedimientos quirúrgicos o bien como consecuencia de complicaciones clínicas (vómito, diarrea, insuficiencia cardíaca, etc.) así como la utilización de fármacos que puedan tener efectos nefrotóxicos o alteren el flujo sanguíneo hacia el riñón como es el caso de los analgésicos no esteroideos (Del Angel, 2005).

En el caso del estadio III la TFG se encuentra disminuída y se determina que el paciente es azotémico, en esta etapa el paciente puede presentar únicamente signos como deshidratación, poliuria-polidipsia, letargia, y en algunos casos encontrar la azotemia únicamente en pacientes que son sometidos a estudios de rutina por alguna enfermedad concurrente (Del Angel, 2005).

El estadio IV es una insuficiencia renal que manifiesta una gran variedad de signos clínicos relacionados con el síndrome urémico, como: vómito, diarrea, hematemesis,

melena, alteraciones en la coagulación, disnea, estupor, etc., dependiendo de la gravedad del cuadro clínico

De ser posible, deben utilizarse los rangos específicos de PA para cada raza, y comparar lo obtenido con los parámetros establecidos, considerados como normales para esa raza en específico (Del Angel, 2005).

II.5 MODELOS ANIMALES DE INDUCCIÓN DE IRC

La enfermedad renal crónica humana (IRC) es un problema de salud pública a nivel mundial, por sus implicaciones sanitarias y económicas. Hasta el momento, apenas existe más información que la proporcionada por los Comités de Registro de la Sociedad Española de Nefrología, cuya información se refiere a enfermos con IRC terminal, estos datos resultan de enorme interés tanto por la fiabilidad y precisión como por el grado de cobertura poblacional (Pérez, 2005).

Las cifras publicadas en el último estudio, en el año 2002, exponen la necesidad de evidenciar la relevancia de la IRC, así como de profundizar en todos los aspectos de la enfermedad, para ampliar los conocimientos de los mecanismos patogénicos que intervienen en la fisiopatología de esta enfermedad. Todos estos aspectos exigen la utilización de animales en los que, de manera espontánea o inducida, aparezca un trastorno similar al humano (Pérez, 2005).

En el ámbito de la experimentación animal, no existe una buena definición de biomodelo. Este término fue propuesto por el profesor García Partida en 1997, quien lo definió como la conjunción de un método, una técnica y un protocolo realizados sobre un sistema vivo, mediante los que pretendemos reproducir una situación fisiológica o patológica, a fin de obtener unos resultados que permitan ampliar nuestro conocimiento de los mecanismos implicados y de las medidas correctoras

(Pérez, 2005). Define, además, el concepto de modelo animal de enfermedad humana: “organismo vivo con un proceso patológico heredado, adquirido naturalmente o inducido que presenta una o más similitudes con respecto al mismo fenómeno en el hombre” (García, 1997).

La utilización de animales vertebrados como biomodelos, ya sea de laboratorio o de compañía, han permitido ampliar los conocimientos sobre los diferentes aspectos de la enfermedad humana y animal (Pérez, 2005).

El uso de modelos primates no humanos o caninos representa menos del 1% de la investigación en animales. Los modelos caninos fueron muy usados en los inicios de la investigación experimental. Presentan la ventaja de disfrutar de mayor longevidad que las especies de granja y de ser una especie muy cercana al hombre (Saenz, 2008).

Cualquiera que sea el biomodelo, las principales ventajas de su utilización son:

- Posibilidad de contar con casuística suficiente, por disponer de la capacidad de reproducir experimentalmente el trastorno
- Posibilidad de conocer la evolución de natural de la enfermedad sin la influencia de factores extraños que la modifiquen.
- Posibilidad de llevar a cabo estudios anatomopatológicos o fisiopatológicos.
- Posibilidad de instaurar terapias nuevas o modificar las existentes.
- Posibilidad de estudiar la influencia de ciertos factores ambientales y genéticos que influyen en la progresión de la enfermedad (Pérez, 2005).

En general los procedimientos de inducción de fallo renal en animales pueden dividirse en dos grandes grupos, los que exigen intervención quirúrgica y los que se apoyan en la administración de alguna sustancia con característica nefrotóxica. La admisión de los inconvenientes derivados de la necesidad de cirugía ha motivado que se hayan venido estudiando otras posibilidades de obtener fallo renal crónico en

los animales que sirven como modelos, habiéndose prestado especial atención a los procedimientos que implican la administración parenteral de diversos tipos de medicamentos o drogas con toxicidad renal (Pérez, 2005), y con menos interés a la utilización de radiaciones (Jongejan y Provoost, 1992) o la infusión intrarenal de microesferas (Dzanis *et al*, 1990).

Dentro de los biomodelos experimentales de IRC, el más frecuente se obtiene mediante un procedimiento quirúrgico, la nefrectomía subtotal, en sus diferentes variantes.

El trastorno inducido permite un estudio prolongado para establecer una correspondencia con la IRC donde se aprecie la progresión paulatina de la enfermedad y la disminución de la filtración glomerular. La utilización de biomodelos experimentales de enfermedad renal, es útil para profundizar en el conocimiento y la comprensión de los mecanismos implicados en la IRC, una enfermedad de gran relevancia en el ámbito de la salud pública y animal.

II.6 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

El estudio clínico de la función renal depende principalmente de las pruebas de laboratorio para demostrar la presencia, estimar la gravedad y hacer el seguimiento de una enfermedad renal (Rose, 1985).

II.6.1 Técnicas de diagnóstico

Los pacientes con IRC deben evaluarse para determinar el tipo de IR, la gravedad, las complicaciones, la como morbilidad (enfermedades coexistentes relacionadas con la IR) y el riesgo de pérdida continuada de la función renal (Polzin *et al*, 2007). El

diagnóstico de la IRC por lo usual se basa en la combinación de los antecedentes, datos del examen clínico y alteraciones clinicopatológicas compatibles (Nelson y Couto, 2000).

La radiografía simple puede confirmar la presencia de riñones pequeños. 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).

Las pruebas convencionales para la valoración de la función renal son la medición de creatinina y urea en sangre que reflejan la TFG. Si se observa azotemia y densidad urinaria menor a 1.030 por más de tres meses se diagnostica la insuficiencia renal crónica (IRC) en el perro. Sin embargo, estas pruebas no permiten establecer un diagnóstico temprano de esta patología, además de no valorar la presión arterial y presentación de proteínuria, que inciden en la morbilidad y en un mayor daño renal (Polzin, 2007).

En la práctica clínica la medición de la presión arterial es raramente realizada en la clínica debido a que el procedimiento es difícil de realizar y requiere tiempo, además de que no existían valores estándar (Reyers, 2003).

Las biopsias renales sólo están indicadas cuando sus beneficios superan los riesgos que conllevan (Polzin *et al*, 2007; Vaden, 2004).

II.6.2 Creatinina y nitrógeno ureico en sangre (NUS)

Las células musculares toman la creatina producida por el hígado, donde cambia en forma irreversible a creatinina. La producción de creatinina puede alterarse por la

cantidad de masa muscular (Brown, 2003). Las estimaciones basadas en la medición de creatinina han demostrado significativa imprecisión de la secreción (Hall y Rolin, 1995).

La valoración del funcionamiento adecuado de los riñones generalmente se enfoca en las mediciones de urea y creatinina en sangre. Estos analitos son el reflejo crudo de la TFG y son usados como marcadores del deterioro de la función renal (Brown y Brown, 2006).

La urea y creatinina en sangre no se observan incrementados hasta que el 75% de la masa renal funcional se ha perdido. La habilidad para concentrar al máximo la orina se va perdiendo progresivamente a partir del daño de más del 50% de la masa renal hasta presentar valores de isostenuria que se registran cuando el 67% o más de la masa renal está dañada (Chew y DiBartola, 2007). El grupo IRIS considera como normales los valores de creatinina menores a 1.4 $\mu\text{mol/L}$ o 125mg/dl.

La urea es el producto del ciclo hepático, del metabolismo de los aminoácidos. La urea es pasivamente filtrada a través del glomérulo renal. Refleja la TFG, la producción de urea por el hígado y la tasa de flujo de fluido tubular. La ingestión de alimentos ricos en proteínas, hemorragia gastrointestinal, presencia de un estado catabólico, y deshidratación pueden elevar el NUS aún sin cambios en la TFG. En contraste, la insuficiencia hepática, dietas pobres en proteínas, estados anabólicos, pueden disminuir los niveles del NUS (Brown, 2003).

II.7. PRESIÓN ARTERIAL

La hipertensión (HT) es definida como una la elevación patológica persistente en la presión arterial. Es considerada un importante factor de riesgo para hemorragias

cerebrales, falla cardiaca y falla renal. La hipertensión sistémica está hipotetizada como una causa de daño renal (Mishina *et al*, 1997).

Existen dos tipos de HT:

1. HT primaria: se debe a incrementos en la presión sanguínea (PA), que ocurren por alteraciones en el sistema nervioso autónomo causadas por excitación o ansiedad.
2. HT secundaria: ocurre en condiciones patológicas o por administración de fármacos (Brown y Brown, 2006)

Diversos estudios han mostrado que entre el 50-93% de los perros con enfermedad renal presentan elevaciones en la PA (Acierno y Labato, 2005). En perros con insuficiencia renal crónica (IRC) ocurrida de manera natural, la HT se ha asociado con esta patología, y se ha reportado una relación entre mortalidad y la elevación en la presión sanguínea sistólica (PAS). Los perros de modelos experimentales con remanentes de riñón han tenido PA normales o incrementadas, esto último asociado a la disminución en la capacidad de autorregulación en la perfusión renal, lo que origina incremento en la presión de los capilares glomerulares (Finco, 2004).

II.7.1. Fisiopatología de la hipertensión en la enfermedad renal

Las anormalidades que contribuyen a nivel de riñón incluyen cambios anatómicos y funcionales:

- Dilatación inadecuada de las arteriolas eferentes glomerulares, y disminución en la habilidad de éstas para proteger al glomérulo de variaciones en la PA sistémica
- Afecciones patológicas en los nefrones disminuyen la tasa de filtración, reteniendo sodio y secretando renina en exceso, lo que causa resistencia en los mecanismos de retroalimentación.

- El incremento en la secreción de renina estimula la producción de angiotensina II y de aldosterona, lo que estimula al sistema nervioso simpático, incrementado el tono vascular y la enfermedad renal ya existente, debido a la vasoconstricción de las arteriolas eferentes (Stepien y Elliot, 2007).

II.7.2. Efectos clínicos sistémicos de la hipertensión

Con incrementos moderados en la PA los pacientes no muestran signos directamente relacionados con hipertensión, aunque puede haber complicaciones a largo plazo (Stepien y Elliot, 2007).

Cuando la presión sistólica se aproxima a los 200 mmHg la hipertensión se vuelve clínicamente aparente, conduciendo a desarrollar natriuresis y degeneración tubular y fibrosis intersticial (Acierno y Labato, 2005). Las afecciones en diferentes órganos se enlistan en el cuadro 6.

II.7.3. Medición de la presión arterial (PA)

Los perros con IRC o enfermedad renal crónica tienen una alta prevalencia de HT y la PA debe ser evaluada para identificar el daño renal (Stepien y Elliot, 2007).

Los valores de PA siempre deben ser interpretados de acuerdo con la condición y actitud del paciente, ya que factores como la ansiedad, la excitación, agentes farmacológicos y la deshidratación, pueden influenciar los valores obtenidos. Los pacientes machos presentan valores de PA mayores que las hembras, esto se asocia al temperamento de los mismos (Brown y Brown, 2006). Los valores de PA se clasifican en cuatro categorías (cuadro 7).

Cuadro 6. Signos típicos asociados con HT sistémica, enlistado por sistemas.

Sistema corporal	Anormalidades más comunes
Ojos	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia retinal - Efusión retinal - Desprendimiento de la retina - Hipema - Hemorragia vitreal - Tortuosidad vascular
Sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios en la actitud o el apetito - Evidencia de lesión intracraneal
Riñones	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución en la capacidad para concentrar la orina - Aumento en la presentación y niveles de proteinuria.
Sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Soplo en válvula mitral - Arritmia - Ritmo de galope - Hipertrofia ventricular izquierda
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Epistaxis

(Stepien y Elliot, 2007)

A pesar de la técnica utilizada, los valores reportados como representativos de PA deben obtenerse por mediciones múltiples y continuas. La presión arterial promedio (MAP) puede estimarse utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{MAP} = \text{DPA} + (0.3 \times [\text{SPA} - \text{DPA}])$$

Donde: DPA: presión sanguínea diastólica

SPA: presión sanguínea sistólica

MAP: presión arterial promedio

Cuadro 7. Clasificación de la presión sanguínea (PA) (mmHg) en perros.

Categoría de riesgo	de PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)	Riesgo de daño a órganos blanco
I	<150	<95	Mínimo
II	150-159	95-99	Medio
III	160-179	100-119	Moderado
IV	<u>>180</u>	>120	Severo

(Brown y Brown, 2006)

II.7.3.1. Medición indirecta de la presión arterial

Son métodos no invasivos que utilizan el Doppler y la Oscilometría. Los métodos oscilométricos emplean brazalete o almohadilla que se ajustan a la parte distal de los miembros; estas almohadillas son infladas y desinfladas automáticamente de acuerdo al tamaño del miembro, registrando la SPA, DPA y MAP en cada medición. Las lecturas se basan en oscilaciones detectadas en la pared arterial. Se debe tomar en cuenta que factores como ruidos, movimientos bruscos, presencia de otros animales cerca y ansiedad pueden alterar los resultados en las mediciones de PA.

II.7.3.2. Medición directa de la presión arterial

Incluye métodos invasivos, donde se utiliza un catéter colocado dentro de cualquier arteria. Estos métodos proveen de medidas más exactas de presión intra-arterial.

II.7.4. Valores normales de presión arterial (PA) en perros

Varios estudios han reportado valores de PA normales en perros y gatos (Cuadro 8). Estos valores varían, reflejando diferencias entre los sujetos de una misma población (Brown y Brown, 2006).

Existen reportes de la relación del sexo del paciente con los niveles de presión arterial, teniendo mayores valores los machos que las hembras, con una diferencia de <10mmHg. Los perros rastreadores y cazadores (Greyhounds y Deerhounds), en los que la PA fue aproximadamente 10-20 mmHg más alta que en las demás razas, donde las variaciones entre individuos van de 7 a 10 mmHg.

II.7.5. Implicaciones de la hipertensión en la insuficiencia renal

Aproximadamente el 60% de los perros con IRC, y el 80-90% de los que presentan proteinuria, manifiestan hipertensión sistémica (Stepien y Elliot, 2007).

Mishina *et al* (1997) compararon los niveles de PA obtenidos de perros con insuficiencia renal y enfermedades cardíacas con un grupo control. Los perros con insuficiencia renal tuvieron valores más altos, siendo la diferencia de 20mmHg, que aquéllos con enfermedades cardíacas y que el grupo control, tanto en presión sistólica como en diastólica, no siendo clara la interacción entre este incremento en la PA y la función renal, pero sugiriendo que la PA alta puede ser un hallazgo en pacientes con insuficiencia renal.

Cuadro 8. Valores de presión arterial (mmHg) normal en perros.

Método de medición	N	Sistólica	Promedio	Diastólica
<i>Intraarterial</i>	28	144±156	104±13	81±9
Anderson <i>et al</i>	21	148±16	102±9	87±8
Chalifoux <i>et al</i>	22	154±31	115±16	96±12
Stepien <i>et al</i>	27	154±20	107±11	84±9
<i>Oscilometría</i>				
Bodey y Mhicell	1267	131±20	97±16	74±15
Coulter <i>et al</i>	51	144±27	110±21	91±20
Kallet <i>et al</i>	14	137±15	102±12	82±14
Stepien <i>et al</i>	28	150±20	108±15	71±18
Meurs <i>et al</i>	22	136±16	101±11	81±9
Remillard	14	147±17	104±17	83±15
Coulter	3	144±27	110±21	91±20
Bodey	2	131.3±0.6	96.9±0.5	73.8±0.4
Mishina	----	118.6±18.7	93.8±15.8	67.4±14.4
<i>Ultrasonografía por Doppler</i>				
Chalifoux <i>et al</i>	12	145±23		
Stepien <i>et al</i>	28	151±27		
Remillard <i>et al</i>	5	150±16		

(Fuente: Brown y Brown, 2006; Mishina *et al*, 1997)

II.8 PROTEINURIA

Bajo condiciones normales la orina canina y felina contiene sólo una cantidad reducida de proteínas. Las proteínas con peso molecular mayor de 60 mil a 65 mil daltons habitualmente no se presentan en grandes cantidades en el filtrado glomerular. La pared capilar glomerular de carga negativa impide el pasaje de las proteínas de cargas negativas como la albúmina (Grauer, 2007). La proteína urinaria

también proviene de la secreción de enzimas, mucoproteínas e inmunoglobulinas por las células epiteliales tubulares y urogenitales inferiores. Estas proteínas secretadas pueden explicar hasta el 50% de la proteína que suele estar presente en la orina (Nelson y Couto, 2005).

La proteinuria extrarrenal ocurre en asociación con inflamación o hemorragia urinaria inferior. La proteinuria renal a menudo esta causada por lesiones glomerulares y proporciones de proteína:creatinina urinaria que superan un valor de 3 (Nelson y Couto, 2005). Los cambios en la permeabilidad vascular de las paredes de los capilares glomerulares pueden permitir el paso de proteínas de peso molecular alto; cambios en la membrana (selectividad en el tamaño de las moléculas) y cargas iónicas anormales (selectividad de carga) pueden ser la causa de la proteinuria (Nuñez, 1998).

Las células mesangiales dañadas producen acumulación de lipoproteínas y productos de su oxidación, que, a su vez, causan incrementos en la producción de matriz, conduciendo a la activación de los monocitos y la producción de factores de crecimiento que promueven la esclerosis, causando quimiotaxis de células inflamatorias dentro del intersticio renal y formación de cicatrices en el riñón, como consecuencia de acciones fibrogénicas (Nuñez, 1998)

La proteinuria suele detectarse con los métodos semicuantitativos (tiras colorimétricas y reacción turbidimétrica del ácido sulfosalicílico). Pueden obtenerse resultados positivos falsos si la orina es alcalina (Grauer, 2007). La proteinuria detectada con estos métodos debe interpretarse considerando las densidad y sedimento de la orina. La proteinuria también debe valorarse en el contexto de los cambios del sedimento indicativos de inflamación o hemorragia (Nelson y Couto, 2005; Grauer, 2007).

La proteinuria ocasiona hipertensión en los capilares glomerulares y daño en la permeabilidad de la barrera en las paredes glomerulares. Las proteínas perdidas a través de los glomérulos, son captadas por endocitosis de las células del túbulo proximal. Esto causa una sobrecarga en estas células, conduciendo a la activación intrarrenal de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), así como la activación citocinas que favorecen la fibrosis, apoptosis e infiltración de monocitos, que aceleran el grado de daño renal. Todo este mecanismo origina que la presión sanguínea sistémica se eleve. Por ello, la proteinuria es un fuerte factor predictor de la falla renal. El grado de disminución de la TFG, es proporcional a la severidad de la proteinuria (Yu, 2003).

III. JUSTIFICACIÓN

La IRC es una condición irreversible y con tendencia a agravarse, causada por múltiples etiologías, que generalmente cuando se diagnostica no se puede determinar la causa que inicio el proceso patológico. Esta condición patológica es frecuentemente observada en los perros. Desafortunadamente, 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.

Maldonado (2003) en un estudio realizado en una clínica veterinaria para pequeñas especies en la Ciudad de Morelia, Michoacán observó a las afecciones del sistema genitourinario como la cuarta causa de consulta en perros.

En nuestro medio, la insuficiencia renal, es una patología que afecta frecuentemente a los perros, y se han identificado como factores predisponentes enfermedades gastrointestinales, cardíacas y tratamientos previos (Moreno *et al*, 2007).

El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para el pronóstico, y de esto dependerá la futura necesidad de tratamiento sustitutivo renal en estos pacientes. La intervención médica apropiada que puede detener o atenuar el daño celular tubular, antes del inicio de la azotemia y de su establecimiento, lo que facilita la estabilización de la función renal o al menos retardará la progresión del daño al parénquima renal (Grauer, 2005).

IV. OBJETIVOS

IV.1 OBJETIVO GENERAL

Valorar los cambios en la presión arterial y presentación de proteinuria en un modelo quirúrgico (5/6) de insuficiencia renal en el perro.

IV.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los cambios clínicos y en los estudios de laboratorio en perros con daño renal inducido.
2. Registrar los cambios en la presión arterial periférica en perros con reducción quirúrgica de la masa renal.
3. Valorar los cambios en la relación proteína:creatinina en orina en perros con insuficiencia renal inducida.
4. Medir la asociación entre hipertensión sistémica y proteinuria en perros con insuficiencia renal inducida.

V. HIPÓTESIS

En los perros con insuficiencia renal inducida se eleva la presión arterial sistémica y se presenta proteinuria.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1 Tipo de estudio

El presente estudio fue experimental, longitudinal, estructurado y prospectivo, se cumplió con las Normas Oficiales Mexicanas NOM-062-ZOO-1999 Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio y la NOM-026-ZOO-1994 Características y especificaciones zoonosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que fabriquen productos químicos, farmacéuticos y biológicos.

VI.2 Reclutamiento de animales

Se obtuvieron dos perros (*Canis familiaris*) del Centro de control canino de la ciudad de Morelia, los cuales se identificaron con un collar asignándoseles los números 1 y 2; para cada uno de ellos se abrió un expediente clínico donde se registraron las variables de interés (cuadro 9). Para valorar su estado de salud se les realizó un examen clínico y se tomaron muestras de control para hemograma, bioquímica clínica (glucosa, colesterol, nitrógeno ureico en sangre (NUS), creatinina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), fosfatasa alcalina, proteínas totales, albumina, globulinas, relación albumina: globulinas, calcio y fósforo) y urianálisis.

Cuadro 9. Reseña de los perros reclutados

	Raza	Sexo	Edad (años)	C/C*	Peso (kg)
Perro 1	criollo	macho	2	2/5	10.5
Perro 2	criollo	hembra	4.5	3/5	7.5

*Condición corporal

Se alojaron individualmente en jaulas de 3 m² de la Clínica Veterinaria de la Universidad Michoacana (C.V.U.M.). Se procedió al aseo de los perros con jabón de uso veterinario, la administración de desparasitante (fenbendazol 50mg/kg, pamoato de pirantel 5mg/kg, prazicuantel 51mg/perro e ivermectina 0.2mg/kg) vía oral y se aplicó un ectoparasiticida tópico (imidacloprid, permetrina), 10 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 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, los perros se condicionaron al manejo del personal el cual consistió en subirlos a la mesa de exploración, colocarlos en decúbito lateral, se realizó tricotomía y se colocó una almohadilla que se ajusta a la parte distal de los miembros para la medición de la presión arterial periférica por el método oscilométricos.

VI.3 Estado de salud de los animales

Se obtuvieron los resultados de los estudios de laboratorio dentro del rango normal y clínicamente se observaron sanos los animales, ubicándolos como pacientes clase uno según a la American Society of Anesthesiologists, por lo que se procedió a iniciar la fase experimental.

VI.4 Constantes basales de los animales.

Se registraron las variables basales de estudio de los perros 1 y 2 (cuadro 9 y 10).

Cuadro 10. Constantes basales en los perros inducidos a IRC, hemograma y química clínica

ANALITO	REFERENCIA	PERRO 1	PERRO 1
HEMOGRAMA			
HEMATOCRITO(L/L)	0.37- 0.55	0.43	0.31
HEMOGLOBINA (g/L)	120-182	174	95
ERITROCITOS 10e 12/L	5.5-8.5	6.8	4.7
VGM (f/L)	60-72	63.23	66
CGMH (g/L)	320-360	404.7	307
RETICULOCITOS (10e 9/L)	<60	0	0
PLAQUETAS (10e 9/L)	160-700	-	-
PROTEINAS P. (g/L)	60-75	0	0
FIBRINÓGENO (g/L)		0	0
LEUCOCITOS (10e 9/L)	6.0-17.0	0	0
QUÍMICA CLÍNICA			
GLUCOSA (mmol/L)	3.35-6.64	5.8	3.0
COLESTEROL (mmol/L)	3.12-6.18	4.2	5.1
NUS (mmol/L)	2.6-7.91	5.0	6.1
CREATININA (mmol/L)	<126	2	18
ALT (U/L)	<70	39	51
AST (U/L)	<55	24	26
FOSFATASA ALC. (U/L)	<169	114	96
PROTEINAS TOT. (g/L)	56.6-74.3	65	85
ALBUMINA (g/L)	28.1-37.2	25.2	25.1
GLOBULINAS (g/L)	30.1-41.2	39.8	59.9
RELACIÓN A/G (calculado)	0.78-1.09	0.63	0.41
CALCIO (mmol/L)	2.27-2.91	2.4	2.7
FÓSFORO I. (mmol/L)	0.78-1.72	1.2	1.7

Cuadro 11. Constantes basales en los perros inducidos a IRC, urianálisis, UP/C y presión sanguínea.

URIANÁLISIS	EXAMEN FÍSICO	PERRO 1	PERRO 1
	Aspecto		Turbio
Color		Amarillo intenso	Amarillo
pH		8.0	8.0
Densidad		1.046	1.033
EXAMEN QUÍMICO			
Nitritos		Positivos	Neg
Glucosa		Normal	Normal
Cpos. Cetónicos		Neg	Neg
Proteínas		1+	Neg
Bilirrubina		2+	Neg
Urobilinógeno		Normal	Normal
Sangre		Neg	Neg
Hemoglobina		Neg	Neg
Mioglobina		Neg	Neg
EXAMEN MACROSCÓPICO			
Eritrocitos		0/400x	0/400x
Leucocitos		0/400x	0/400x
<i>CÉLULAS EPITELIALES</i>			
Renales		0/400x	0/400x
Transitorias		0/400x	0/400x
Escamosas		0/400x	0/400x
<i>CILINDROS(granulares)</i>		0/100x	0/100x
<i>CRISTALES</i>			
Espermatozoides		Neg	Neg
Bacterias		Neg	Neg
Otros		Neg	Neg
UNIDAD			
RADIO UP/C	Calculado	1.18	2.56
PRESIÓN SANGUÍNEA (mmHg)	Sistolica	Diastolica	MAP
	92.25	112.66	79.25
	66.25	90	99
OTRAS	Raza	condición corporal (C/C); peso	consumo de agua (ml)
	criollo	3/5; 11	630
	criollo	3/5; 10	550

VI.5 Obtención de muestras para laboratorio

Para obtener muestra de sangre se puncionaron las venas cefálica y yugular utilizando jeringas de 5ml con aguja calibre 20G, colocándose la muestra en tubos Vacutainer® para hemograma y química clínica.

Para obtener muestras de orina en un principio, se sondeó a los pacientes utilizando sondas estériles de alimentación infantil para prematuros calibre 5FR. Después se utilizó cistocentésis, con el fin de evitar la contaminación de la muestra.

VI.6 Medición de la presión sanguínea

Se empleó el método de oscilometría¹, eligiendo una almohadilla de acuerdo con la circunferencia del miembro torácico, ajustándose a nivel de la región de los carpos o tarsos. Las mediciones se realizaron en una lugar tranquilo. La técnica utilizada fue la siguiente:

1. Se colocó al paciente en una posición adecuada, permitiendo que se acostumbrara al ambiente, dejando sin apoyo al miembro donde se colocó la almohadilla.
2. La almohadilla fue colocada en el miembro torácico, en su parte distal. Ésta cubrió aproximadamente el 40% de la circunferencia total.
3. El paciente fue colocado en una posición cómoda, procediendo a encender el oscilómetro.
4. Se obtuvieron 5-7 mediciones, descartándose la primera y aquéllas donde el paciente se mostraba inquieto o donde los valores fueron muy altos, comparados con los demás obtenidos. El intervalo utilizado entre una medición y otra fue de 3 minutos.

¹ Oscilómetro CARDELL® modelo 9401, Brandford, CT, EEUU.

VI.7 Técnica quirúrgica

Se canalizó a los pacientes la vena cefálica utilizando catéter calibre 22, con solución salina al 0.9% y terapia de mantenimiento. En el protocolo preanestésico se utilizó atropina (0.04mg/kg, vía subcutánea), acepromacina (0.2mg/kg, vía intravenosa) y butorfanol (0.2 mg/kg, vía intravenosa), como anestésico se utilizó pentobarbital sódico (15mg/kg vía intravenosa, a efecto anestésico). Se realizaron dos procedimientos quirúrgicos, separados uno de otro por un lapso de 10 días, consistentes inicialmente en una nefrectomía parcial (2/3) del riñón izquierdo y nefrectomía total del riñón derecho.

El acercamiento quirúrgico para la nefrectomía parcial se realizó mediante laparotomía media antero postero umbilical, del xifoides hasta 5 cm caudal de la cicatriz umbilical; el riñón izquierdo se expuso elevando el mesocolon de manera que el intestino delgado fue retraído hacia la derecha del animal, el resto de las vísceras abdominales fue contenido con toallas de laparotomía humedecidas. El riñón fue disecado de sus inserciones sublumbar y de su cápsula. Se procedió a aplicar 3 puntos separados de colchonero con suturas de glicomero 631 calibre 1-0, en el parénquima renal, que se ajustaron y se anudaron, para interrumpir el flujo sanguíneo en los polos del riñón, se esperó durante 4 minutos para observar si existía cambio de coloración, indicativo de isquemia. Las fracciones de riñón infartadas no se excidieron. Se procedió a realizar laparorrafia por línea alba utilizando puntos en equis, tejido subcutáneo con un patrón de sutura continuo, ambos tejidos se unieron con materiales de sutura absorbible (poliglactina 910, calibre 3-0); en piel se siguió un patrón de sutura de puntos separados utilizando material de sutura no absorbible nylon calibre 2-0.

Diez días posteriores a esta primera intervención se extirpó el riñón derecho por acercamiento en línea media, se expuso el riñón elevando el mesoduodeno y desplazando el resto de las asas intestinales hacia el lado izquierdo del paciente. El

riñón fue aislado del resto de los contenidos abdominales con paños de tercer campo humedecidos. Una vez expuesto, se separó al riñón de su cápsula, se diseccionaron el uréter y la arteria y vena renal. Se identificó a la arteria y se realizaron dos ligaduras de transficción, una proximal al riñón y la otra distal a éste, ambas con material de sutura absorbible de glicomero 631 calibre 3-0. Después se ligó la vena renal utilizando la misma técnica. El uréter fue ligado por transficción, con material de sutura absorbible de glicomero 631 calibre 3-0, colocando un punto en la unión vesicouretral. Se cortó vena, arteria y uréter y se extrajo el riñón. Se procedió a realizar laparotomía (Clarence *et al*, 2006).

VI.8 Muestreo de los pacientes

Tres días posteriores a la nefrectomía en los perros, se tomaron muestras para análisis de laboratorio (hemograma, química clínica, urianálisis y relación creatinina:proteína en orina) cada dos semanas, hasta cumplir con la fase experimental de 12 semanas. La presión arterial periférica se registró a partir de la quinta semana posterior a la nefrectomía y posteriormente cada dos semanas hasta finalizar el estudio.

VI.9 Análisis de Datos

Los datos de cada variable fueron analizados obteniendo los estadísticos de tendencia central y de dispersión.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VII.1. Hemograma

Se dice que existe anemia cuando el PVC cae por debajo del intervalo de referencia en perros adultos que es de 37-55% (Sodikoff, 2002; Plumb, 2005). En los resultados del hemograma no se observaron cambios significativos en el hematocrito que revelen existencia de anemia (figura 1). La hipertrofia del tejido renal restante, originó que los capilares peritubulares, responsables de la producción de eritropoyetina, produjeran cantidades suficientes de esta hormona, manteniéndose el hematocrito dentro de los valores normales.

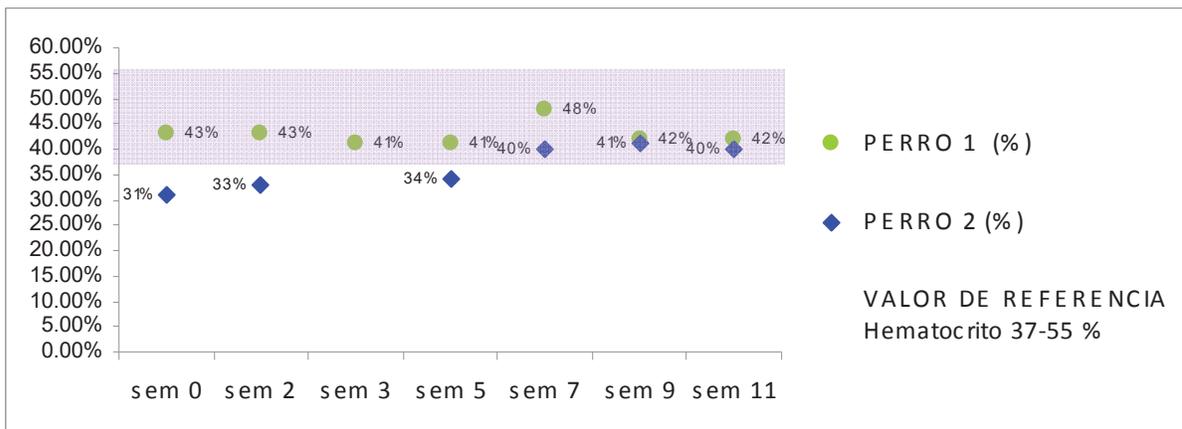


Figura 5. Valores del hematocrito en los perros 1 y 2.

VII.2. Química clínica

VII.2.1. Glucosa

Los resultados de la química clínica en la semana 2 muestran una hiperglicemia transitoria en el perro 1, así como hipoglicemia en el perro 2, para normalizarse en las semanas subsecuentes (Figura 6).

La hiperglucemia transitoria se asocia a la liberación de adrenalina endógena (Sodikoff; 2002). Se produce como resultado de un aumento de las catecolaminas, que culminan en la síntesis de adrenalina, la cual causa incremento en la glucogenólisis, elevando los niveles de glucosa sanguínea (Polzin *et al*, 2007; Plumb, 2006). La hipoglucemia según Nelson *et al* (2004) se asocia a falla renal, inanición prolongada o un error por conservación prolongada de la muestra.

Según Nelson, *et al* (2004) y Sodikoff (2002) los valores normales de glucosa son de 3.35 a 6.64 mmol/L.

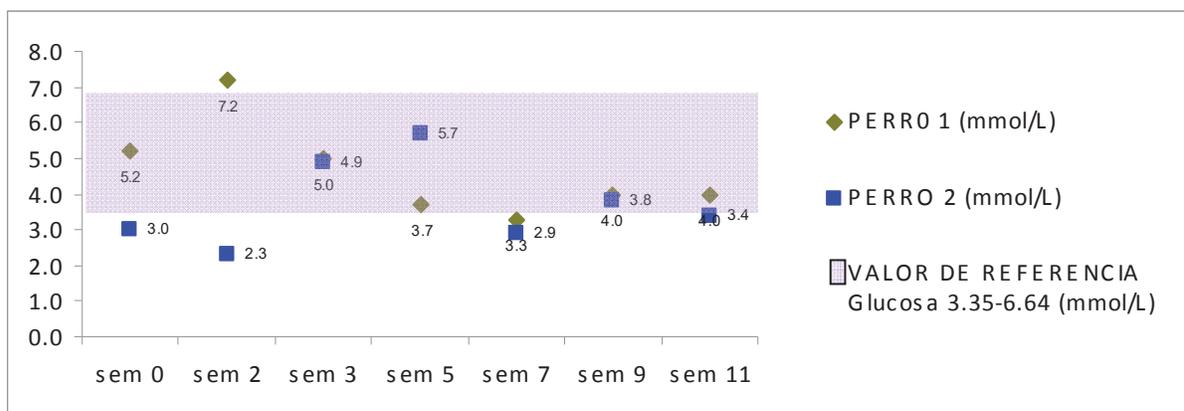


Figura 6. Valores de glucosa en sangre en los perros 1 y 2.

VII.2.2. Colesterol

Se registró una hipercolesterolemia transitoria en el perro 1, esto 3 días posteriores a la nefrectomía total del riñón derecho (semana 2), para normalizarse en las semanas subsecuentes, ésta alteración se asoció a ligera hemorragia presentada durante la intervención quirúrgica (Nelson y Couto, 2004). En el perro 2 en la semana 5 se observó una hipocolesterolemia, asociada a anorexia, esto debido a que la falta de aporte de lípidos provenientes de la dieta, limita y disminuye la síntesis de colesterol. Los valores de colesterol se normalizaron posteriormente (Figura 7).

Plumb (2005) señala como normales a los valores de colesterol en perros que van de 3.23-7.75 mmol/L. Según Sodikoff (2002) la anorexia reduce la producción de colesterol y en consecuencia los niveles de colesterol sérico.

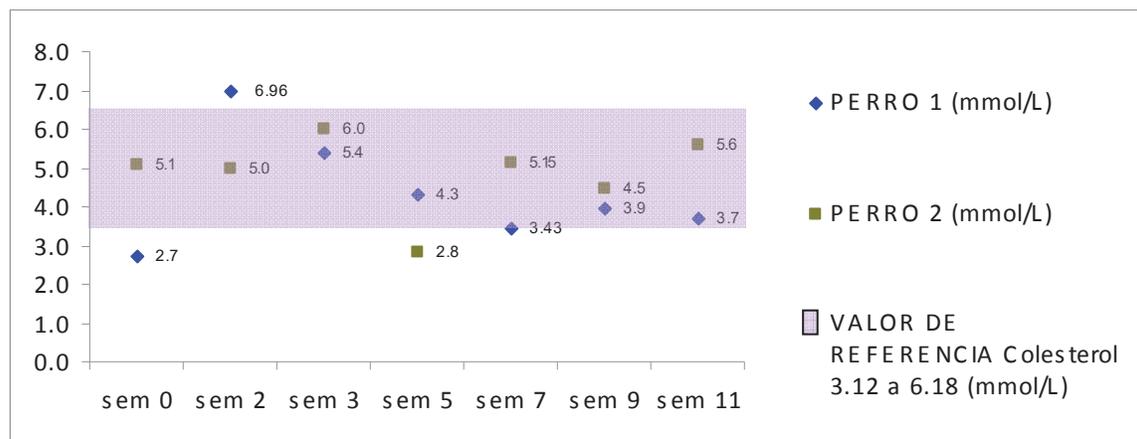


Figura 7. Valores de colesterol en los perros 1 y 2.

VII.2.3. Nitrógeno ureico en sangre (NUS)

En ambos perros se registró un aumento en el NUS de la semana 3 posterior a la cirugía para la inducción a la IRC, mostrando los valores por arriba de los parámetros

normales (2.6-7.91mmol/dl) y manteniéndose por arriba de límite en ambos casos (Figura 8).

La urea es uno de los tres productos finales del metabolismo del nitrógeno. Los niveles de urea en sangre son normalmente bajos y relativamente constantes ya que la principal vía de excreción de la urea son los riñones (CVM, 2006). El nitrógeno ureico sanguíneo no se eleva en perros, salvo pocas excepciones, hasta que al menos el 75% del riñón funcional se ha destruido (Medway *et al*, 1990).

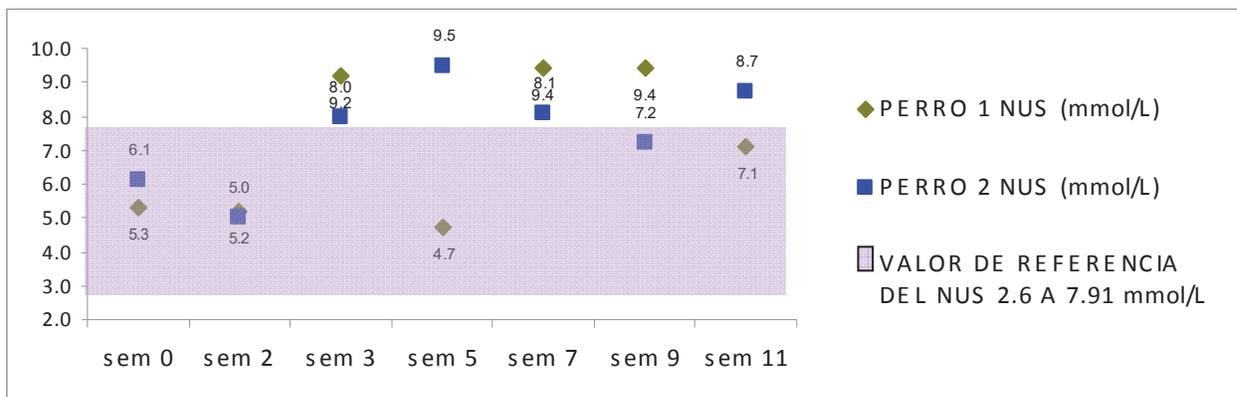


Figura 8. Valores de Nitrógeno ureico en sangre (NUS) de los perros 1 y 2.

VII.2.4. Creatinina

La creatinina es un producto nitrogenado no proteico del metabolismo muscular. Los niveles séricos de creatinina en pacientes normales se ven afectados por una multitud de variables, incluyendo actividad física, temperatura corporal, gasto cardiaco, presión sanguínea, secreción hormonal y parámetros hematológicos y hematoquímicos (Piccione *et al*, 2005) y el catabolismo proteico también eleva los niveles de NUS (Sodikoff, 2002).

Ambos presentaron azotemia, en la semana 7 posterior a la inducción de la IRC, para luego normalizarse en la semana 11 (Figura 9). Esta elevación inicial de la creatinina sérica se asocia a la pérdida de la masa renal. Según Yu (2003), la hipertrofia compensatoria en animales con nefrectomías subtotales, ayuda a mantener la tasa de filtrado glomerular dentro de valores normales, observándose además una elevación inicial de los niveles de creatinina sérica, para después disminuir progresivamente y mantenerse.

Al igual que el NUS, los niveles séricos de creatinina se ven incrementados en los procesos que disminuyen la filtración glomerular. Para la IRIS (International Renal Interest Society) (2006) los pacientes caninos sin insuficiencia renal presentan valores de creatinina por debajo de los $125\mu\text{mol/L}$ o 1.4mg/dl .

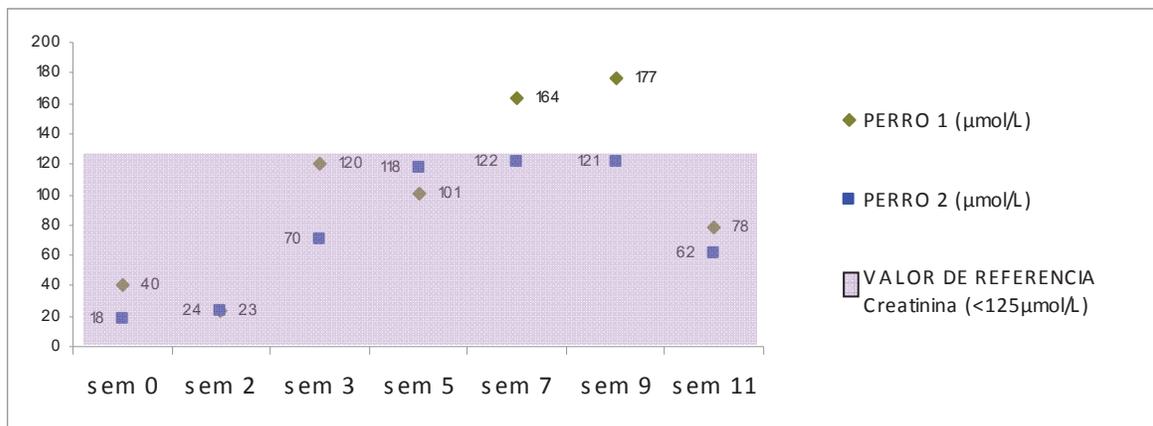


Figura 9. Valores de creatinina en sangre de los perros 1 y 2.

VII.2.5. Fósforo y calcio

Hubo un aumento en los niveles de fósforo sérico (hiperfosfatemia) de la semana 7 a 9 en el perro 1, mientras que en el perro 2 solo se observa una elevación en la semana 5 y 7 para luego disminuir hacia la semana 9 (Figura 10). La declinación hasta valores cerca de lo normal, se asocian a su disminución compensatoria, por

reabsorción en las nefronas restantes luego de la nefrectomía 5/6 (Polzin *et al*, 2007).

La dieta, las hormonas y la función renal influyen en los niveles séricos de fósforo (P). La hemólisis de las muestras de sangre o el retraso en la separación del suero de la muestra de sangre coagulada puede producir falsas elevaciones del valor del fósforo. Los niveles de fósforo sérico aumentan en la insuficiencia renal, el hipoparatiroidismo, el hiperparatiroidismo en el gato. La uremia es la causa más común de hiperfosfatemia. Los valores normales de fósforo sérico en perros son de 0,94 – 1,6 mmol/l (UI) o 2,2 – 5,6 mg/dl (UC) (Sodikoff, 2002).

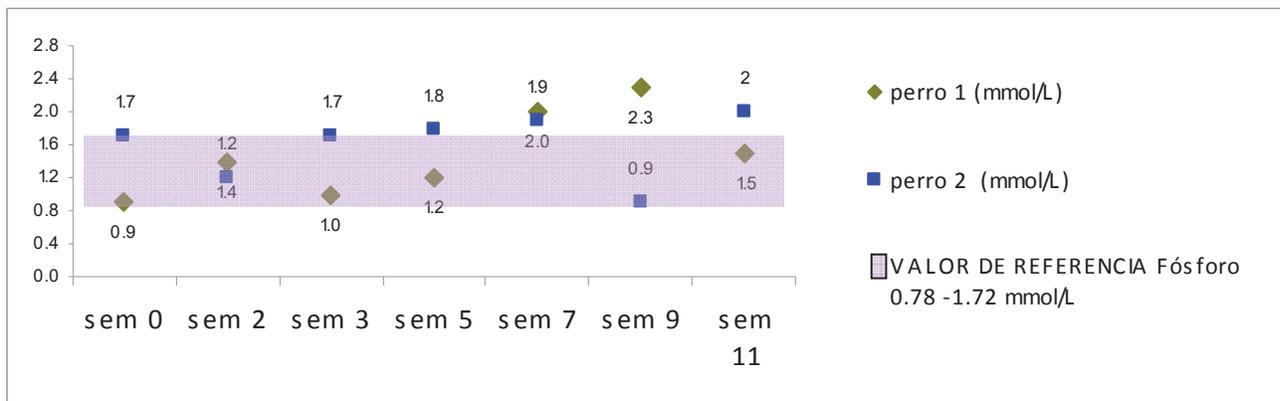


Figura 10. Valores de fósforo sérico en los perros 1 y 2.

En los valores de calcio se observa una disminución en los perros 1 y 2, manteniéndose así hasta la semana 9 (Figura 6). Los cambios se asocian un cambio adaptativo por la no conversión de la vitamina D en su forma activa, además de existir deficiente filtrado glomerular, debido a la disminución de la masa renal funcional, que, a su vez, ocasiona un incremento la concentración de fósforo plasmático disminuyendo el calcio sérico, este proceso de disminución del calcio ionizado estimula a su vez la producción de paratohormona (PTH) (Laporta y Bárcena, s/f).

Los niveles séricos de fósforo y la secreción de la hormona paratiroidea controlan los niveles de calcio en el suero. Si existen niveles altos de fósforo sérico se originan depósitos minerales insolubles calcio-fósforo, lo que hace que disminuyan los niveles de calcio en suero. Los valores normales de calcio en perros son de 8 – 12 mg/dl (UC) o 2-3 mmol/l (UI) (Sodikoff, 2002).

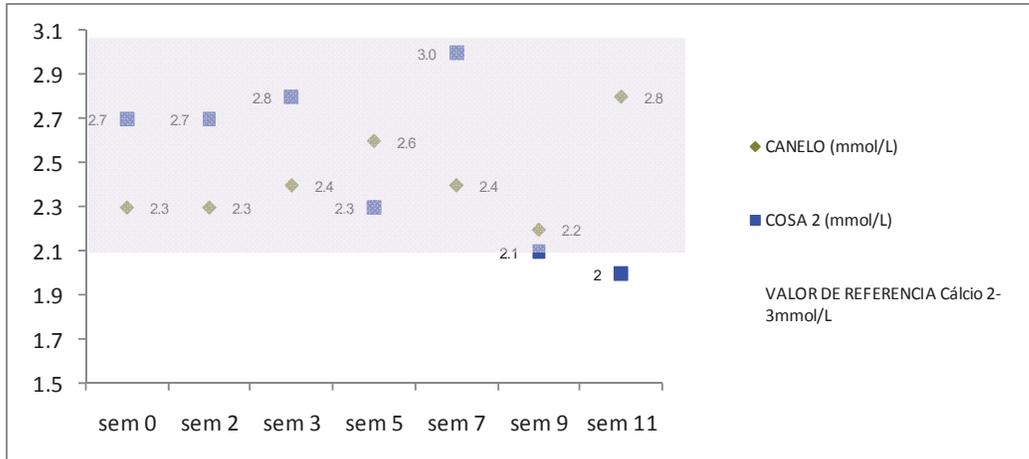


Figura 11. Valores de calcio sérico de los perros 1 y 2.

VII.3. Consumo de agua

El consumo de agua basal promedio del perro 1 fue de 57.27 ml/kg/día de agua y de 55 ml/kg/día en el perro 2. En la semana 2, hubo un aumento en el consumo de agua del perro 1 de 24ml, y de 70ml en el perro 2, por encima del consumo promedio basal. Después de la semana 3 el consumo de agua en ambos perros se mantuvo en 60.71 ml/kg/día en el perro 1 y 62.5 ml/kg/día permaneciendo los valores constantes durante toda la fase experimental.

La polidipsia presentada se asoció a la reducción de la masa renal funcional y a la consiguiente disminución en la TFG. Finco, *et al* (2004) señala que el consumo de agua normal en el perro oscila entre 20-70 ml/kg/día, intervalo en que se encontró el volumen de agua consumido por ambos perros luego de la semana 3, esto fue un indicador de que las nefronas sobrevivientes mantuvieron la tasa de filtrado

glomerular por arriba del 75%, concentrando la orina y evitando la probable azotemia.

VII.4. Examen general de orina (urianálisis)

VII.4.1. Densidad urinaria

De la semana 0 a la 9 la densidad urinaria ambos perros que disminuyó hasta los niveles marginales de isostenuria (1.008-1.012), señalados por Finco *et al* (2004), lo que indicó una disminución en la capacidad renal para concentrar orina (Figura 12). En la semana 11 la densidad urinaria se normalizo registrándose un valor de densidad urinaria de 1.034 en el perro 1 y 1.038 en el perro 2, asociado a hipertrofia compensatoria de la masa renal restante (Yu, 2003) lo cual indica una función renal adecuada para mantener la homeostasis normal.

Los valores de densidad urinaria varía con el grado de deshidratación y la ingesta de agua (Sodikoff, 2002). Lo cual se corrobora con el aumento en el consumo de agua en ambos perros.

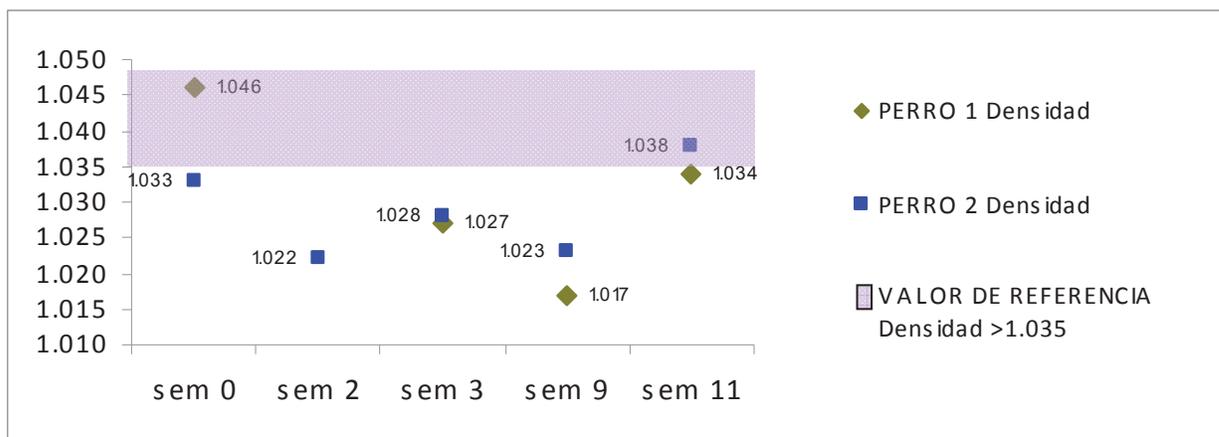


Figura 12. Valores de la densidad urinaria en perros 1 y 2.

La IRC, la diabetes insípida, el hiperadrenocorticismo, la administración de corticosteroides, la polidipsia psicógena y la piómetra provocan una disminución de la densidad urinaria.

VII.4.2. Proteinuria

Se midieron la proteínas en orina utilizando tiras reactivas para orina (tiras de inmersión). Los resultados obtenidos fueron variables. En la semana 0 se registro proteinuria de 1+ en el perro 1, asociada a una piuria. Mientras que el perro 2 se registro una proteinuria 2+ esto en la semana 2, debida a la misma causa que en perro 1.

Las proteinuria de 1+ en el perro 1 y 2+ en el perro 2, registrada en la semana 11 (cuadro 12) se valoró considerando también la densidad urinaria obtenida en esa misma semana (1.034 en el perro 1, y 1.038 en el perro 2). Finco *et al* (2004) indica que valores de proteínas con una reacción traza o 1+ se considera normal cuando la densidad urinaria es superior a 1.035, y que los valores de proteína son potencialmente anormales si la densidad urinaria es menor de 1.035. por lo tanto, la proteinuria existente en la semana 11, fue de origen extrarenal originada por infección existente en vías urinarias inferiores.

Cuadro 12. Valores de proteínas en orina en los perros 1 y 2.

Semana	PERRO 1	PERRO 2
sem 0	1+	Neg
sem 2	*	2+
sem 3	Neg	Trazas
sem 9	1+	Neg
sem 11	1+	2+

*resultado no reportado por el laboratorio por causas secundarias.

VII.4.3. Relación proteína/creatinina en orina (UP/C)

El radio proteína:creatinina en orina (UP/C) se calculó utilizando la ecuación:

$$\text{Proteína total en orina (mg/dl)/Creatinina (mg/dl) = UP/C}$$

Las proporciones obtenidas en los perros 1 y 2 (Figura 13) se mantuvieron por encima de 1, debido a la persistencia de infección en vías urinarias inferiores durante todo el estudio, por lo que no fueron significativos.

Los valores normales, según Finco *et al* (2004), deben ser menores a 1. Una proporción mayor de 1 indica una pérdida urinaria importante de proteínas o existencia de bacterias en sedimento urinario.

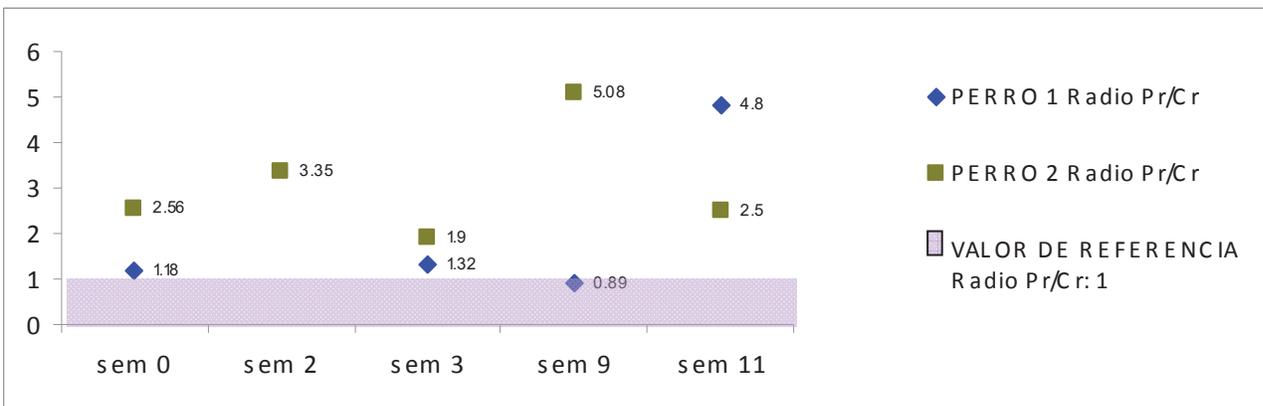


Figura 13. Valores de UP/C en los perros 1 y 2

VII.5. Presión sanguínea (PA)

Los valores de presión sanguínea en los perros 1 y 2 muestran un aumento progresivo (Figuras 14 y 15), sin sobrepasar la categoría de riesgo 1, donde los

valores límite de PA sistólica son <150 mmHg y <95 mmHg para la diastólica (Brown y Brown, 2006). Finco (2004), establece que, los perros de modelos experimentales con remanentes de riñón, han tenido PA normales o incrementadas, esto último asociado a la disminución en la capacidad de autorregulación en la perfusión renal, lo que origina incremento en la presión de los capilares glomerulares, y la activación del sistema renina angiotensina.

Los pacientes machos presentan valores de PA mayores que las hembras, esto se asocia al temperamento de los mismos (Brown y Brown, 2006). El perro 1, de sexo macho, presentó valores de PA menores que el perro 2, de sexo hembra. Las variaciones en la PA del perro 2 se asociaron al nivel de ansiedad que presentó durante las mediciones de PA, a pesar de mantener las condiciones necesarias para realizar este procedimiento.

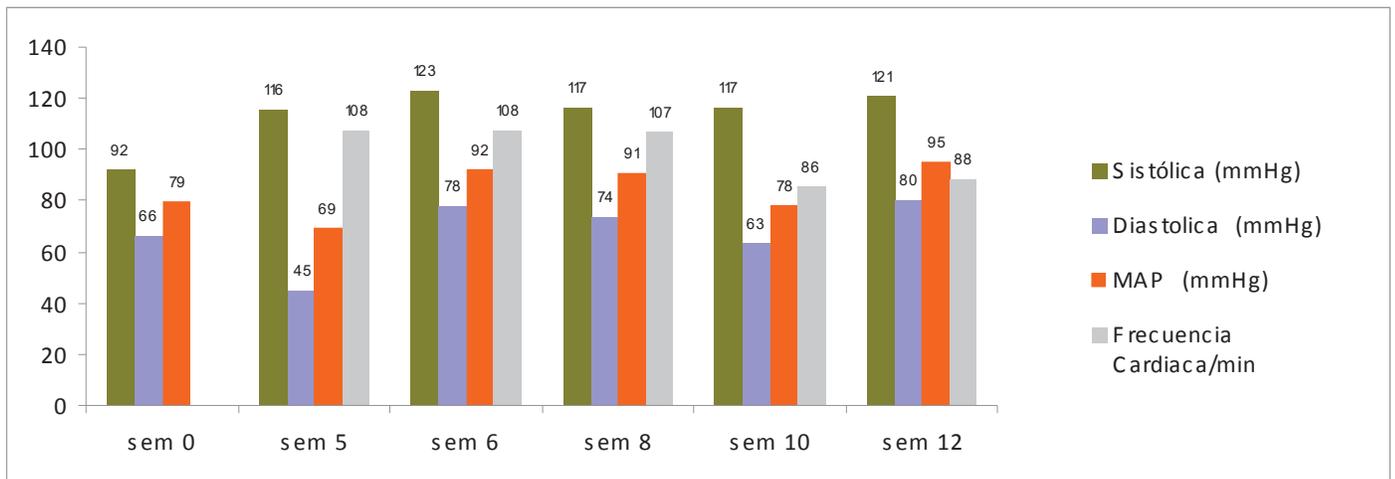


Figura 14. Valores de la presión Sistólica, diastólica, MAP y frecuencia cardíaca en el perro 1.

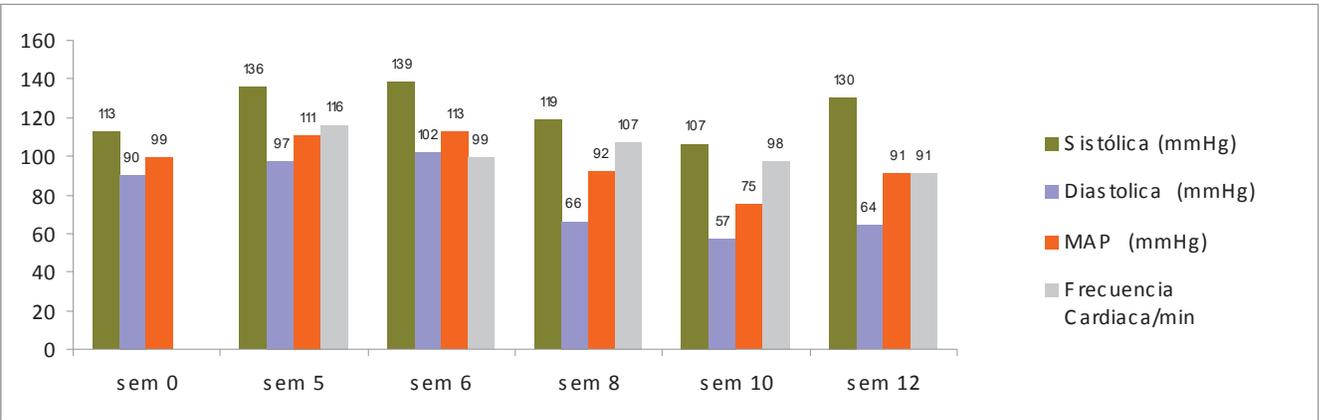


Figura 15. Valores de la presión Sistólica, diastólica, MAP y frecuencia cardiaca en el perro 2.

VIII. CONCLUSIONES

Es sabido que los niveles de creatinina sérica utilizados como parámetros únicos de detección de falla renal es limitado, si se considera que sus niveles se ven afectados por la dieta, consumo de alimento, metabolismo endógeno, condición corporal, sexo, gasto cardíaco, actividad física, presión hormonal y rutas de excreción extrarenal, por mencionar algunas. En los perros con IRC ocurrida naturalmente, la azotemia persiste debido al daño renal originado y a la posible presencia del agente causal inicial. La ausencia de agentes causales de pérdida de masa renal funcional en modelos quirúrgicos de IRC no permite que la azotemia se vuelva persistente.

El grupo IRIS 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 como insuficientes renales, pero también animales normales pueden ser incluidos en este grupo basados únicamente en los valores de la creatinina sérica.

Con el incremento de la atención en el bienestar y evaluación de los animales geriátricos, 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 aun dentro de los rangos normales pueden sugerir la pérdida progresiva de masa renal (Chew y DiBartola, 2007).

La existencia de diferentes métodos de evaluación de la creatinina sérica, hace necesario establecer un método estándar que impida variaciones amplias en los

resultados reportados, a fin de ofrecer mayor fiabilidad para establecer un diagnóstico correcto en pacientes sospechosos de insuficiencia renal.

La naturaleza de la hipertensión entre perros y humanos podría radicar en la causa de la enfermedad renal, en humanos, a diferencia de los perros, las enfermedades tubulointersticiales ocurren con mayor frecuencia causando hipertensión. Además, los perros poseen mayor tolerancia que los humanos en cuanto a sensibilidad a los niveles de sodio en la dieta. La medición de la PA por oscilometría requiere una aclimatación del paciente al procedimiento, para permitir que los valores obtenidos sean exactos. Cualquier grado de ansiedad o alteración en el ambiente al momento de la medición ocasionará variaciones en la PA. Además, para obtener un resultado más cercano y exacto, es necesario realizar varias mediciones, en cuya situación algunos pacientes muestran ansiedad debido al largo lapso de tiempo que puede significar. La hipertrofia de tejido renal restante en modelos animales donde se utilizó un método quirúrgico para reducir la masa renal funcional, origina que los valores de presión arterial sistémica se mantengan dentro de parámetros considerados normales, no existiendo hipertensión.

El ratio proteína/creatinina en orina es un parámetro que deber ser estimado y considerado sólo en aquéllos pacientes cuyo sedimento urinario sea inactivo. La proteinuria persistente por más de 1 mes, con sedimento urinario inactivo, se considera como un sello distintivo de IRC en perros, además de ser considerada como un marcador de IRC inicial, incluso antes de que la azotemia se establezca. Al evaluar la existencia/ausencia de proteinuria, se debe considerara también, a la densidad urinaria en el mismo momento de la toma de muestra. Si existe proteinuria asociada a hipostenuria, se dice que existe IRC.

No fue posible determinar la asociación entre la existencia de proteinuria y la presentación de hipertensión, debido a que ambos perros presentaron infección en tracto urinario inferior durante todo el estudio.

IX. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Acierno M.J. y Labato M.A. 2005. Hypertension in renal Disease: Diagnosis and treatment. *Clinical Techniques in small animal practice*. 20: 23-30.

Alanis C. L.J. 1988. Fundamentos sobre urología clínica en perros y gatos. Ed. UNAM. México, D.F. p. 1-8.

Banks W. J. 1993. Urinary System. En: Applied veterinary histology. 3ra edición. London Mosby. Chapter 23: Pp. 374-389.

Barajas López, I.N.; Ríos Alanís, A.; García Vallejo, T.B 2007. Carta descriptiva de la Sub Unidad Académica Integradora Producción Animal II del Plan de estudios vigentes en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán. p. 2-3.

Bovee K.C. 2003. Effect of Chronic Hypertension on Renal Function in Dogs. Proceedings 28th Congress of the World Small Animal Veterinary Assotiation. 24 a 27 de octubre. Tailandia. Consulta en línea <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&Category=1018&O=Generic> [Fecha de consulta 18 de junio de 2008].

Brown S. y Brown C. 2006. Diagnosis and treatment of systemic hypertension. Proceedings 31th Congress of the World Small Animal Veterinary Assotiation. 11 al 14 de diciembre. Praga, Republica Checa. Consulta en línea. <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2006&PID=pr16088&O=Generic> [Fecha de consulta 19 de noviembre de 2008].

Brown S.A. 2003. Clinical Assessment of Renal Function: New Methods, Old Ideas. Proceedings 28th Congress of the World Small Animal Veterinary Assotiation. 24 a 27

de October. Thailand. Consulta en línea.
<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6681&Category=1018&O=Generic> [Fecha de consulta 18 de junio de 2008].

Burkitt H. G., Young B., Heath J. W. 1993. L'appareil urinaire. En : Histologie fonctionnelle Weather, édition, Paris : ed. ; Chapter 16 : 282-303.

Chew D.J. y DiBartola S.P. 2007. Prolonging Life and Kidney Function. Proceedings 32th Congress of the World Small Animal Veterinary Association. 19 al 23 de agosto 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 2008].

Clarence A.R., Dale E.B. y Bruce A.C. 2006. Riñones. En: Cirugía en pequeños animales. 3ª edición. Tomo 3. Editor Slatter D. Editorial Intermédica. Buenos Aires Argentina.

Chew D.J. y DiBartola S.P. 2007. Prolonging Life and Kidney Function. Proceedings 32th Congress of the World Small Animal Veterinary Association. 19 al 23 de agosto. 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 2008].

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

CVM, "Interpretación de estudios de laboratorio". (En línea).
www.cvm.es/analitica/vetscan/glosario.html (Consulta: 15 de marzo 2008).

Del Angel C. 2005. Manejo Nutricional de la Insuficiencia Renal Crónica en Perros (Seleccionando la dieta adecuada para cada paciente). Memorias del 30º Congreso de la World Small Animal Veterinary Association. México, D.F.

Frandsen 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. 370-372.

Finco D.R. 2004. Association of systemic Hypertension with renal injury in dog with induced renal failure. Journal Veterinary Internal Medicine. 18(3): 289-294.

Finco D.R., Brown S.A., Brown C.A., Crowell W.A., Cooper T.A y Finco J.A. 1999. Progression of chronic renal disease in the dog. Journal of veterinary Internal Medicine. 18:289-294.

García P.P. 1997. Modelos animales en biomedicina. El uso y abuso de los animales en la experimentación: consideraciones éticas. Madrid, España. p 91-97.

Granjean, D.; Vaissaire, I. 2001. Capitulo I Origen y Evolución del Perro En: Enciclopedia del perro. Editorial Aniwa Publishing . EEUU. p. 2-7.

Grauer GF. 2005. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 3:581-96.

Gretz N, Waldherr R, Strauch M. 1993. The remnant kidney model. En: Gretz N. Strauch M. Experimental and genetic rat models of chronic renal failure. Basel: Karger. p. 1-28

Guyton y Hall: Tratado de Fisiología Médica, 10ª ed., Ed. McGraw-Hill, España, 2001, pp. 339-380

Hinestrosa D.C.A., Vargas L., Castaño E., Vegoechea J. s/f. Manual de laboratorio: función renal. Pp. 1-17.

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 2008].

Lazarus H. 1991. Medical aspects of hemodialysis. In Brenner B. M. Rector F. C. eds. The kidney. Philadelphia, E. U. Pp 2254.

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.

Medway W., Prier J., Wilkinson J. 1990. Enfermedades renales y análisis de orina. Patología clínica veterinaria Ed. UTEHA, México D.F. p. 102-131

Mishina M., Watanabe K., Fujii K., Maeda H., Wakao Y. y Takahashi M. 1997. A clinical evaluation of blood pressure through non-invasive measurement using the oscillometric procedure in conscious dogs. Journal Veterinary medicine Sci. 59(11): 989-993.

Moreno C. E., Vidal D., Barajas L. I.N. y Solorio R. J.L. 2007. Factores de riesgo asociados a la insuficiencia renal en perros. Memorias del V Congreso Internacional de Epidemiología Veterinaria. Asociación Mexicana de Epidemiólogos Veterinarios A.C. Villahermosa, Tabasco.

Nelson W.R. y Couto C.G. 2000. Medicina Interna de Animales Pequeños. Intermédica Editorial. Buenos Aires, Argentina. p 661-662; 670-678.

Nuñez, L.O. 1998. Exploración clínica: Métodos y técnicas de diagnóstico. Módulo 1 del Diplomado a distancia en medicina, cirugía y zootecnia de perros y gatos. F.M.V.Z.- U.N.A.M. México, DF. p.

Osborne C. A. y Fletcher T. F. 1995. Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation. En: Canine and feline nephrology and urology. vol. III. Lea and Eebiger Baltimore. E. U. A. p 3-28.

Pavaux C. L. 1997. Appareil urogénital. En: Splanchnologie des animaux domestiques. Fascicule II. Document pédagogique. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

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. <<http://www.racve.es/actividades/biomomodelos%20insuficiencia%20renal%20cronica%20Perez%20Garcia.htm>> [Fecha de consulta 15 de agosto de 2008].

Piccione G., Caola G., Refinetti R. 2005. Temporal relationships of 21 physiological variables in horse and sheep. *Comp Biochem. Physiol A*. 142:389-396.

Polzin J.D., Osborne A.C. y Ross S. 2007. Nefropatías crónicas. En: Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Ettinger J.S. y Feldman C.E. Vol. II. Madrid, España.

Reece W. O. s/f. The kidneys. En: Duke's physiology of domestic animals, edición 11. Editors, Swenson M. J.-Reece W. O. Chapter 31: Pp. 573-603.

Reyers, F. 2003. Renal function assessment: the strengths and weaknesses of various parameters. Proceedings 28th Congress of the World Small Animal Veterinary Association. Bangkok, Thailandia. Consulta en línea. <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6560> [fecha de consulta: 30 de septiembre de 2008].

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. p. 1-6

Ruberte J., Sautet J. 1998. Abdomen, Bassin et Membre pelvien. En: Atlas d'anatomie du Chien et du Chat. Volume 3. ed. Multimédica, Barcelone, Espagne ; 1998.

Rubin, S.I. 2000. Clinical examination of the urinary system. En: Veterinary clinical examination and diagnosis. Radostits, O.M., Mayhew, J. y Houston, D.M. Eds.London: W. B. Saunders. p. 469-491.

Ruckebushy., Phaneuf L. P., Dunlop R. s/f. the urinary system. En: Physiology of small and large animals. Ed. Decker. Capítulo 15: Pp. 145-151.

Sáenz M. J., Asuero L., Correa G. C., Cuevas B., Gómez D. V., Linares Q. A. I., Páez B. A., Castellón V. I., Marcén Letosa R., Pascual S. J. y Burgos R. 2008. Modelos experimentales para la investigación y el entrenamiento en trasplante renal. Actas urológicas españolas. 32: 83-90

Sánchez, 1998. Métodos y técnicas de diagnóstico. Módulo 1 del Diplomado a distancia en medicina, cirugía y zootecnia de perros y gatos. F.M.V.Z.- U.N.A.M. México, DF. p.

Sanderson S. 2005. Current Concepts for the Management of Chronic Renal Failure in the Dog and Cat--Early Diagnosis and Supportive Care. Proceedings 30th

Schulman R. L. y Krawiec D. R. 2001. Complicaciones digestivas de la uremia.

Tomado de Kirk terapéutica veterinaria de pequeños animales. Bonagura J.D. vol. II. España, Madrid. Pp 922-924.

Congress of the World Small Animal Veterinary Association. México. Australia. Consulta en línea. <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2005&PID=pr10999&O=Generic> [Fecha de consulta 20 de agosto del 2008].

Senior D.F. 2005. Causas de progresión de la insuficiencia renal crónica. Memorias del 30º Congreso de la World Small Animal Veterinary Association. México, D.F.

Sisson S., Grossman J.D., Getty R. 2001. Anatomía de los animales domésticos. Tomo I y II. Quinta edición. Barcelona, España. p 166-167 y 1728-1729.

Sodikoff H. Charles, 2002. Pruebas diagnósticas y de laboratorio en pequeños animales, una guía para el diagnóstico de laboratorio. Tercera edición. Ed. Harcourt. Madrid, España. Pp. 37, 51-52, 83, 86, 101-105.

Stepien R.L. y Elliot J. 2007. Measurement of blood pressure. Tomado de Manual of canine and feline nephrology and urology. 2a edición. Elliot J. y Graver F.G. British small animal veterinary association.

Stepien R.L. y Rapport G.S. 1999. Clinical comparison of three methods to measure blood pressure in nonsteady dogs. Journal American Veterinary Medicine Association. Wisconsin, Madison. 215(11):1623-1628.

Steven S. A. y Lowe J. L'appareil urinaire. En : Histologie. Ed Pradet, Chapitre 16 : 271-299.

Vaden S.L. 2004. Renal biopsy: methods and interpretation. Veterinary Clinics Small Animal Practice. 34: 887-908.

White J.V., Finco D.R., Crowell W.A., Brown S.A., Hirakawa D.A., 1991. Effect of dietary protein on functional, morphologic and histologic changes on the kidney on the compensatory renal growth in dogs. American Journal Veterinary Res. 52: 1357-1365.

Welch Fossum Theresa, 2004. Cirugía en pequeños animales. Segunda edición. Ed. Inter-médica., Buenos Aires, Argentina. Pp. 589-591.

Williams J.D *et al*es G.A. 1994. Proteinuria, ¿a direct cause of renal morbidity? Kidney International. 45: 443-450.

Yu H.T. 2003. Progression of Chronic Renal Failure. Archive Internal Medic. 163: 1417-1429.