



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA**

**“COMPARACIÓN DE CISTATINA C Y DIMETILARGININA
SIMÉTRICA EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE
ENFERMEDAD RENAL EN EL PERRO”**

TESIS QUE PRESENTA

DIANA TINAJERO GARCÍA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA VETERINARIA
ZOOTECNISTA**

ASESOR: DR. SALVADOR PADILLA ARELLANES

COASESORA: MC. LESLIE GÁRATE GALLARDO

Morelia, Michoacán, Diciembre 2022.



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA**

**“COMPARACIÓN DE CISTATINA C Y DIMETILARGININA
SIMÉTRICA EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE
ENFERMEDAD RENAL EN EL PERRO”**

TESIS QUE PRESENTA

DIANA TINAJERO GARCÍA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA VETERINARIA
ZOOTECNISTA**

Morelia, Michoacán, Diciembre 2022.

AGRADECIMIENTOS

Elvia García Cisneros: Gracias por todo, por el apoyo en los momentos más difíciles, me has guiado en cada momento de mi vida. Te quiero.

Manuel Tinajero Cisneros: Gracias por enseñarme el valor de la humildad cada día. Gracias por apoyarme en todos mis planes y motivarme. Eres mi ejemplo más claro de que no importan las adversidades cuando tienes ganas de superarte. Te quiero.

Dr. Salvador Padilla Arellanes y MC. Leslie Gárate Gallardo: Les agradezco por el apoyo y la oportunidad que me han brindado, sus conocimientos compartidos y todos los consejos brindados.

ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVO GENERAL	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
HIPÓTESIS	3
MARCO TEÓRICO	3
ANATOMÍA DEL RIÑÓN	4
PRINCIPALES FUNCIONES DEL RIÑÓN	5
ENFERMEDAD RENAL	6
ENFERMEDAD RENAL EN EL PERRO	6
FACTORES DE SUCEPTIBILIDAD DE ENFERMEDAD RENAL	6
DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL EN PERRO	8
ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL	9
BIOMARCADORES	14
CRITERIOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS BIOMARCADORES UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE ENFERMEDAD RENAL	15
BIOMARCADOR CISTATINA C (CYS-C)	16
CISTATINA C (CYS-C) COMO BIOMARCADOR RENAL EN PERROS	17
AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE CISTATINA C EN SUERO	18
BIOMARCADOR DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA)	18
CREATININA (Cr)	19
BIOMARCADOR LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE LOS NEUTRÓFILOS (NGAL)	20
BIOMARCADOR MOLÉCULA DE DAÑO RENAL (KIM-1)	20
BIOMARCADOR RETINOL-BINDING-PROTEIN (RBP)	21
BIOMARCADORES $\alpha 1$ Y $\beta 2$ MICROGLOBULINAS ($\alpha 1$ -MG y $\beta 2$ -MG).	21
MATERIALES Y MÉTODOS	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS

TABLA 1. FACTORES DE SUCEPTIBILIDAD DE ENFERMEDAD RENAL EN EL PERRO.....	6
TABLA 2. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL BASADA EN LA CREATININA SANGUÍNEA Y LA CONCENTRACIÓN DE SDMA.....	10
TABLA 3. SUBESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL BASADA EN FUNCIÓN DE LA PROTEINURIA.....	11
TABLA 4. SUBESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL BASADA EN LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.....	12
TABLA 5. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA MEDICIÓN DE SDMA, CREATININA Y CYS-C EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL EN EL PERRO.....	26
FIGURA 1. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL BASADA EN IRIS: SOCIEDAD INTERNACIONAL DE INTERÉS RENAL.....	13
GRÁFICA 1. PORCENTAJE DE CASOS CLÁSIFICADOS COMO NORMALES, SOSPECHOSOS A ENFERMEDAD RENAL Y ENFERMEDAD RENAL DE ACUERDO A LA MEDICIÓN DE SDMA SÉRICO.....	23
GRÁFICA 2. PORCENTAJE DE CASOS CLÁSIFICADOS COMO NORMALES Y CON PROBABLE ENFERMEDAD RENAL DE ACUERDO A LA MEDICIÓN DE CREATININA SÉRICA.....	24
GRÁFICA 3. PORCENTAJE DE CASOS CLÁSIFICADOS COMO NORMALES, SOSPECHOSOS A ENFERMEDAD RENAL Y CON ENFERMEDAD RENAL DE ACUERDO A LA MEDICIÓN DE CYS-C SÉRICA.....	25

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue comparar los valores de Cys-C y SDMA en el suero de perros con sospecha ó diagnóstico de enfermedad renal, en el laboratorio privado CEPACVET-Morelia. Se midió la concentración de Cys-C sérica en 20 muestras de suero de perros (13 hembras y 7 machos). Las cuales se procesaron en el analizador de inmunofluorescencia healvet, de los mismos pacientes se midió el SDMA, en el aparato de inmunofluorescencia vcheck. La medición de creatinina sérica se realizó en un espectrofotómetro de la marca Mindray 220. Los resultados obtenidos se clasificaron, compararon y graficaron en el programa de microsoft excel. En los resultados obtenidos y clasificados al medir SDMA se demostró que el 55% de los pacientes se clasificaron con enfermedad renal, mientras que el 25% se clasificaron como sospechosos a enfermedad renal y solo el 20% de los pacientes se clasificaron como normales. Al medir creatinina sérica se demostró que el 70% de los pacientes se clasificaron como normales y el otro 30% de los pacientes se clasificaron con probable enfermedad renal. Con respecto a la medición y clasificación de Cys-C se obtuvo que el 75% de los pacientes fueron clasificados con enfermedad renal, el 15% como sospechosos a enfermedad renal y solo el 10% como pacientes normales. En este estudio se encontró que el biomarcador Cys-C fue más sensible que SDMA y creatinina sérica en el diagnóstico temprano de enfermedad renal en el perro. En la actualidad la medición de nuevos biomarcadores alternativos en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal resulta eficiente, no solo por la oportunidad en el diagnóstico temprano sino por ejercicio preventivo.

Palabras clave: SDMA, Cys-C, creatinina sérica, enfermedad renal, perros.

ABSTRACT

The objective of this work was to compare the values of Cys-C and SDMA in the serum of dogs with suspected or diagnosed kidney disease, in the CEPACVET-Morelia private laboratory. Serum Cys-C concentration was measured in 20 dog serum samples (13 females and 7 males). Which were processed in the healtvet immunofluorescence analyzer, from the same patients the SDMA was measured in the vcheck immunofluorescence apparatus. Serum creatinine was measured using a Mindray 220 spectrophotometer. The results obtained were classified, compared, and plotted in Microsoft Excel. In the results obtained and classified when measuring SDMA, it was shown that 55% of the patients were classified as having kidney disease, while 25% were classified as suspected kidney disease and only 20% of the patients were classified as normal. When measuring serum creatinine, it was shown that 70% of the patients were classified as normal and the other 30% of the patients were classified as having probable kidney disease. Regarding the measurement and classification of Cys-C, it was obtained that 75% of the patients were classified as having kidney disease, 15 as suspected kidney disease and only 10% as normal patients. In this study, the Cys-C biomarker was found to be more sensitive than SDMA and serum creatinine in the early diagnosis of kidney disease in dogs. Currently, the measurement of new alternative biomarkers in the diagnosis and prognosis of kidney disease is efficient, not only due to the opportunity in early diagnosis but also due to preventive exercise.

Keywords: SDMA, Cys-C, serum creatinine, kidney disease, dogs.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal es uno de los grandes desafíos en el día a día de los médicos veterinarios. Se sabe que en condiciones normales las nefronas del riñón de los perros están preparadas para mantener el equilibrio en el organismo; sin embargo, independientemente del tipo de enfermedad que se presente en los riñones, la muerte de las nefronas es progresiva y el daño que se causa en los riñones es irreversible, deteriorando así los glomérulos, túbulos e intersticio (Martínez *et al.*, 2010).

La detección y el tratamiento temprano son de gran importancia y pueden aumentar el tiempo de supervivencia al prevenir o retrasar el daño renal adicional.

La medición de biomarcadores alternativos en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal resulta eficiente, no solo por la oportunidad en el diagnóstico temprano sino por ejercicio preventivo (Zaragoza, 2021).

La implementación de biomarcadores puede generar importantes aportes para el diagnóstico porque pueden determinar el deterioro más temprano que cuando solo se usa la creatinina sérica, en la cual los valores séricos aumentan por encima del intervalo de referencia con al menos el 75% de la pérdida de nefronas funcionales.

En la última década se han definido nuevos biomarcadores para la función renal, dentro de los que se encuentran la cistatina C sérica (Cys-C).

La Cys-C es una proteína de bajo peso molecular (13 kDa) producida por todas las células nucleadas del organismo. Se libera durante la fagocitosis y actúa como inhibidor de proteasas para mediar en la inflamación. Se filtra libremente en los glomérulos y se absorbe y cataboliza por completo por las células tubulares proximales de las nefronas, sin reabsorción o secreción tubular y, por eso, su aumento se relaciona siempre con un daño tubular renal proximal. En el perro se ha observado una concentración de Cys-C mucho mayor cuando tienen ERC que en perros con enfermedades no renales como trastornos inmunitarios, endocrinos, dermatológicos, cardíacos y neoplásicos; mientras que parece que la inflamación o las neoplasias no influyen en la concentración de Cys-C en perros. Es más fiable que la creatinina para detectar disfunción renal, ya que presenta mayor sensibilidad que ésta para detectar una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), relacionada con la lesión renal en sus primeros estadios, además, de ser útil para monitorizar los cambios de la TFG (Zaragoza, 2021).

La Cys-C sérica, ha demostrado ser un marcador precoz y específico de la enfermedad renal, por lo que podría ser propuesta para su inclusión dentro de la evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de enfermedad renal y en poblaciones de riesgo, donde la detección precoz permitiría instaurar un tratamiento adecuado, que logrará mejorar el manejo de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

En cuanto a SDMA es una metilarginina de bajo peso molecular, con carga positiva, producida en el núcleo de todas las células y que se excreta principalmente por filtración glomerular (90%). Su valor aumenta con la edad, a medida que disminuye la TFG, cuando la función renal disminuye. En perros, no se ve afectada por la raza, el sexo o la masa muscular, como ocurre con la creatinina. Se utiliza como un marcador renal de daño glomerular, porque su concentración se relaciona inversamente con la TFG. En el perro se considera más sensible que la creatinina y podría identificar cambios tempranos en la función renal (Zaragoza, 2021).

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal es de gran interés ya que se caracteriza por ser irreversible y progresiva, además de afectar en su mayoría a pacientes geriátricos, de esta manera es necesario un método de diagnóstico no invasivo, que permita obtener resultados rápidos de sensibilidad y de especificidad alta para el diagnóstico precoz y el ejercicio preventivo. Existen diversos biomarcadores renales para el diagnóstico de insuficiencia renal, entre los cuales figura la Cys-C y SDMA, cada una con sus ventajas y desventajas. Por lo anterior es de gran importancia realizar una comparación entre ambos biomarcadores para conocer su utilidad y sensibilidad en el diagnóstico de enfermedad renal.

OBJETIVO GENERAL

Comparar los valores de Cys-C y SDMA en el suero de perros con sospecha o diagnóstico de enfermedad renal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la concentración del biomarcador SDMA en el diagnóstico de enfermedad renal.
2. Evaluar la concentración del biomarcador Cys-C en el diagnóstico de enfermedad renal.
3. Comparar las concentraciones de Cys-C y SDMA con los niveles de creatinina sérica en el diagnóstico temprano de enfermedad renal.

HIPÓTESIS

El biomarcador Cys-C es igual de útil y sensible que el biomarcador SDMA en el diagnóstico temprano de enfermedad renal.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal es de gran importancia, sobre todo en animales geriátricos, en caninos oscila entre el 0.5 y 7% y tiene una tendencia a incrementar a 15% en caninos mayores de 10 años, esta se caracteriza por ser irreversible y progresiva. La detección de enfermedad renal en sus grados más leves permite el inicio de las medidas secundarias de preservación de función renal (Lengua, 2017).

Las pruebas convencionales de sangre y orina que indican enfermedad renal son frecuentemente usadas para el diagnóstico y monitoreo de la misma, sin embargo, presentan sus limitaciones. Una de las cuales es, que la estimación del filtrado glomerular se realiza habitualmente mediante la medición del nivel de creatinina sérica, que no refleja adecuadamente la función renal, esta no se eleva hasta que la filtración glomerular desciende por debajo del 50% del valor normal.

Es necesario un método alternativo que pueda sustituir a la creatinina sérica, como valor rutinario de detección de enfermedad renal en sus primeras fases. Por ello, es imprescindible invertir en estudios clínicos que permitan descubrir nuevos biomarcadores de diagnóstico, permitiendo la implementación de medidas preventivas, tratamiento y monitorización, que retarden la progresión de enfermedad renal, mejorando la calidad de vida de los pacientes (Lengua, 2017).

ANATOMÍA DEL RIÑÓN

Los riñones son órganos pares situados en la región lumbar a ambos lados de la columna vertebral que se encuentran envueltos por una cápsula de tejido fibroso. En el hilio del órgano situado en la curvatura menor se localiza la pelvis renal. En este punto penetra la arteria renal y la inervación vegetativa y emerge la vena renal, los vasos linfáticos y el uréter que forma parte de las vías renales que conducen la orina hasta la vejiga urinaria de donde sale al exterior a través de la uretra mediante el mecanismo de la micción. Los riñones se encuentran formados por una zona cortical, una medular y la pelvis renal.

En la corteza renal, de aspecto granuloso, están agrupados los glomérulos y los túbulos de todas las nefronas que constituye la unidad funcional del órgano, mientras que la médula, de aspecto estriado, presenta los tubos colectores y las asas de Henle.

La zona cortical, de color rojo oscuro, penetra profundamente en la región medular dando lugar a unas formaciones radiadas llamadas pirámides de Ferien. La sustancia medular, de color más claro, está formada por ocho a catorce masas piramidales, las pirámides de Malpighi cuyo vértice se abre en cavidades en forma de copa llamadas cálices renales que convergen en el uréter. Entre las pirámides de Malpighi, se encuentran unas prolongaciones de la sustancia cortical que reciben el nombre de columnas de Bertin.

La zona cortical del riñón presenta una gran cantidad de ovillos de capilares sanguíneos arteriales que se denominan glomérulos. A cada glomérulo entra la sangre de una arteriola aferente que sale por la arteriola eferente de calibre más pequeño. Estas dos arteriolas constituyen una especie de pedúnculo vascular de sostén. El glomérulo está envuelto por una membrana de doble pared, la cápsula de Bowman, que se repliega en el lugar en donde confluyen las arteriolas aferente y eferente. En el extremo opuesto de la membrana de la cápsula de Bowman se encuentra el tubo contorneado proximal (TCP) y a continuación el asa de Henle que es un segmento en forma de U, el tubo contorneado distal (TCD) y el tubo colector cuyo calibre se incrementa a medida que profundiza en la medula renal. A partir de aquí este sistema tubular convergente da lugar a los cálices menores, los cálices mayores y por ultimo la pelvis renal en el hilio del riñón de donde es conducida la orina

a través de los uréteres hasta la vejiga. El conjunto formado por el glomérulo y la cápsula de Bowman se denomina corpúsculo de Malpighi. De esta forma la orina formada en la nefrona transita por todo este sistema tubular de la nefrona a través de los uréteres mediante las contracciones peristálticas de su pared y de la vejiga al exterior por el mecanismo de la micción.

La médula está dividida en numerosas masas de tejido de forma cónica llamadas pirámides. La base de cada pirámide nace en el límite entre la corteza y la médula y termina en la papila que penetra en el espacio de la pelvis renal, una prolongación de la parte superior del uréter que tiene forma de embudo. El borde externo de la pelvis se divide en pequeñas bolsas de extremos abiertos llamadas cálices mayores, los cuales se extienden por abajo y se dividen en los cálices menores que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter tienen elementos contráctiles que propulsan la orina hacia la vejiga donde la orina se almacena hasta que se vacía con la micción por la uretra (Pérez, 2009).

PRINCIPALES FUNCIONES DEL RIÑÓN

Los riñones son dos órganos encargados principalmente de producir la orina, la cual es conducida hasta la vejiga a través de los conductos excretores: cálices, pelvis renales y uréteres, para finalmente ser evacuada al exterior a través de la uretra (Pérez, 2009). Los riñones cumplen una serie de funciones importantes que se requieren para mantener la función normal:

1. Conservan el equilibrio de líquidos y electrolitos.
2. Mantienen el equilibrio ácido-base.
3. Producen renina.
4. Producen eritropoyetina.
5. Intervienen en el metabolismo del calcio y absorción del mismo.
6. Eliminan sustancias de desecho.
7. Secretan hormonas.
8. Controlan la presión arterial sistémica.

ENFERMEDAD RENAL

La enfermedad renal se define como la presencia de anormalidades estructurales y/o funcionales renales, progresivas e irreversibles, presentes por más de tres meses, que generan una reducción permanente del número de nefronas funcionales. Esto conduce a una disminución del parénquima funcional renal y acaba por afectar la capacidad de conservación de la homeostasis del organismo, función clave que se lleva a cabo por los riñones. El daño renal permanente y el consiguiente desarrollo de la enfermedad renal son derivados de una gran variedad de patologías, tanto enfermedades renales primarias, así como patologías concurrentes que generen daño colateral renal. Por lo que esta enfermedad puede comprender desde lesiones estructurales localizadas en alguna estructura de la nefrona, hasta la pérdida extensa del parénquima funcional, generando manifestaciones clínicas de diferente intensidad según el grado de deterioro renal (Perini, 2019).

ENFERMEDAD RENAL EN EL PERRO

La enfermedad renal es la tercera causa de mortalidad en los perros de 5-6 años y en el 45% de más de 10 años. También, afecta de entre el 2 al 5% de los perros de edad media y avanzada (Sánchez et al., 2021). La poliuria y polidipsia, son los primeros signos de enfermedad renal que reportan los dueños de las mascotas y no se hace presente sino hasta que se pierde alrededor de >60% de la función renal (Cárdenas, 2013).

Esta se caracteriza por el desarrollo del síndrome urémico: anorexia, vómitos, pérdida de peso, acidosis metabólica, deshidratación y anemia (Cortadellas, 2012).

FACTORES DE SUCEPTIBILIDAD DE ENFERMEDAD RENAL

1. Edad	Pacientes geriátricos
2. Género	No hay un riesgo basado en el género.
3. Exposición a ciertas condiciones químicas y ambientales	Pacientes que viven en zonas endémicas están expuestos a ciertas

enfermedades infecciosas que desencadenan enfermedad renal:

1. Dirofilariosis
2. Leishmaniosis
3. Ehrlichiosis
4. Adenovirus canino 1
5. Endocarditis bacteriana
6. Brucelosis
7. Borreliosis
8. Babesiosis
9. Blastomycosis
10. Coccidioidomycosis
11. Tripanosomiasis
12. Piometra
13. Septicemias
14. Prostatitis
15. Pielonefritis.

Otros:

1. Enfermedades inmunomediadas
 2. Hipertensión arterial
-

3. Administración de corticosteroides y otros antiinflamatorios por un tiempo prolongados.

4. Endocrinopatías

Tabla 1. Factores de susceptibilidad de enfermedad renal en el perro.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL EN PERRO

La evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de enfermedad renal debe incluir diversas etapas, que busquen encontrar cualquier variación en la funcionalidad renal, con el fin de determinar si se ha iniciado un proceso de deterioro de las nefronas es de destacar que la creatinina y la urea sérica, por lo general, se encontrarán aumentadas en los pacientes que han llegado con alguna clase de signología, pero también pueden presentarse valores normales o, incluso, por factores extrarrenales, como en el caso de pacientes que han perdido masa muscular o alteraciones de fluidos corporales.

Estudios recientes sugieren el uso de otras técnicas de diagnóstico que contribuyan a aclarar la funcionalidad renal en pacientes cuyos análisis de creatinina revelan el aumento de esta hasta los límites máximos; para ello se sugiere el análisis de la Cys-C, como marcador con mayor sensibilidad ante las variaciones en la funcionalidad renal, la cual no sufre influencias de otros factores externos (a diferencia de la creatinina) y es constantemente producida por todas las células nucleadas del organismo y filtradas por el glomérulo.

El SDMA es otro biomarcador utilizado, por su parte no depende de la masa muscular y, por lo tanto, se puede evaluar fácilmente. Más importante aún, se ha demostrado que la concentración de SDMA aumenta antes que la creatinina.

Para la medición exacta de la tasa de filtración glomerular se hace necesario la depuración renal de creatinina; esta puede ser calculada usando tanto la creatinina endógena como la exógena. La técnica más usada es el aclaramiento de creatinina, que requiere, además, de una muestra sanguínea y la utilización de jaulas metabólicas para obtener orina durante 24 horas.

Es necesario también medir las proteínas, que pueden ser estimadas mediante tiras reactivas; pero debido a que estas presentan grandes sesgos de error está indicada una metodología que cuantifique las proteínas excretadas en 24 horas o el cálculo del uP/c (proteínas en relación con la creatinina urinaria), con lo cual se obtienen resultados más confiables ante la sospecha de proteinuria y de la progresión de la enfermedad renal. Los valores obtenidos superiores de $uPc > 0,5$ pueden indicar el inicio de lesión renal.

En la enfermedad renal, varios solutos pueden ser excretados de manera exacerbada, y sus niveles en orina estar altos; algunos de ellos son el magnesio, como resultado del daño tubular.

El uso de radiografía simple en el diagnóstico de enfermedad renal se realiza con el fin de evaluar el tamaño de los riñones; aun así, la ultrasonografía permitirá un análisis más detallado de los riñones, pudiendo identificar la corteza renal y evaluar los límites cortico-medulares.

El uso de la citología mediante aspiración por aguja fina puede ser una técnica indicada en casos donde se evidencian procesos neoplásicos, infiltrativos o inflamatorios; todo esto posterior a exámenes de rutina.

Las biopsias renales se han introducido dentro de los procedimientos que permiten un diagnóstico definitivo, determinando el trastorno renal que presenta el paciente y proporcionando información acerca de la reversibilidad o irreversibilidad en el desarrollo y progresión de la patología; pero a pesar del beneficio diagnóstico no son muy usadas en caninos, por ser un procedimiento invasivo, con un costo económico elevado y no exento de complicaciones posquirúrgicas. Para ello, si se decide tomar la opción de la biopsia renal, será necesario valorar cuidadosamente el estado general del paciente (González, 2018).

ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL

Al determinar que un paciente padece enfermedad renal se debe identificar el estadio que cursa, con el fin de facilitar el tratamiento y seguimiento adecuado del paciente.

De acuerdo a la IRIS (International Renal Interest Society) la estadificación se realiza tras el diagnóstico de enfermedad renal y se basa inicialmente en la creatinina en sangre en ayunas o la concentración de SDMA en sangre en ayunas o (preferiblemente) ambas, evaluadas en al menos dos ocasiones en un paciente

hidratado y estable. Luego, se subestadifica al paciente en función de la proteinuria y la presión arterial. Con estos criterios se pueden hacer algunas recomendaciones sobre el tipo de tratamiento que sería lógico utilizar en estos casos. Además, se pueden hacer predicciones basadas en la experiencia clínica sobre la probable respuesta al tratamiento (*Brovida et al., 2022*).

Estadio	Creatinina en sangre μmol/L mg/dl SDMA μg/dl	Comentarios
1	< 125 <1.4 < 18	Creatinina sanguínea normal y ligeramente aumentado o normal el SDMA en sangre. Alguna otra anormalidad renal presente, palpación anormal renal o hallazgos en imagenología renal, proteinuria de origen renal, resultados anormales de biopsia renal, aumento de creatinina en sangre o las concentraciones de SDMA en las muestras recogidas en serie y persistentemente elevada la concentración de SDMA en sangre (> 14 μg/dl) se pueden utilizar para diagnosticar enfermedad renal temprana.
2	125 – 250 1.4 – 2.8 18 - 35	Normal o ligero aumento de creatinina sanguínea, ligera azotemia renal y SDMA ligeramente aumentado. Los signos clínicos suelen ser leves o ausentes.
3	251 – 440 2.9 – 5.0 36 - 54	Azotemia renal moderada. Muchas señales extrarrenales pueden estar presentes, pero su extensión y gravedad pueden variar. Si las señales están ausentes, puede ser considerado como etapa temprana. La presencia de marcados signos puede justificar la clasificación tardía de estadio 3.

4	>440	Incremento de los signos clínicos y crisis urémicas.
	>5.0	
	>54	

Tabla 2. Estadificación de la enfermedad renal basada en la creatinina sanguínea y la concentración de SDMA (Brovida et al., 2022).

En función de la proteinuria se subestadifica al paciente con el objetivo de identificar la proteinuria renal que haya descartado causas posrenales y prerrenales. Las tiras de medición estándar de orina pueden dar lugar a falsos positivos, por lo que se debe considerar la posibilidad de utilizar una prueba de detección más específica, como la relación proteína-creatinina (UP/C) en orina. La UP/C debe medirse en todos los perros con enfermedad renal, siempre que no haya evidencias de inflamación y hemorragias. Idealmente el subestadiaje debe hacerse sobre al menos dos muestras de orina recogidas durante un periodo de al menos 2 semanas (Brovida et al., 2022).

Valor UP / C	Subetapa
<0.2	No proteinuricos
0.2 a 0.5	Proteinuricos limítrofes
>0.5	Proteinuricos

Tabla 3. Subestadificación de la enfermedad renal basada en función de la proteinuria (Brovida et al., 2022).

Los pacientes caninos que son persistentemente proteinúricos en el límite deben ser reevaluados dentro de 2 meses y reclasificados según el caso.

Pacientes con UP/C en el intervalo proteinurico, no proteinúrico o en el límite pueden ser categorizado como microalbuminúricos. La recomendación del IRIS es continuar controlando este nivel de proteinuria.

La clasificación final debe depender de múltiples determinaciones de la presión arterial sistólica, preferiblemente hecho durante visitas de pacientes repetidas a la clínica en días separados, pero es aceptable si durante la misma visita se realizan múltiples determinaciones con al menos 2 horas de separación. Los pacientes son subestadificados por la presión arterial sistólica en función del grado de riesgo de daño a órganos diana, y si existe evidencia de daño a órgano diana o complicaciones (Brovida et al., 2022).

Presión sanguínea sistólica mmHg	Presión sanguínea Subetapa	Riesgo futuro de daño a órganos
<140	Normotenso	Mínimo
140 – 159	Prehipertenso	Bajo
160 – 179	Hipertenso	Moderado
≥ 180	Hipertenso severo	Alto

Tabla 4. Subestadificación de la enfermedad renal basada en la medición de la presión arterial (Brovida et al., 2022).

Sin embargo, algunas razas de perros, tienden a tener una presión arterial más alta que otras razas. Es preferible utilizar valores de referencia específicos de la raza si

están disponibles. La clasificación del riesgo de daño futuro de órganos diana en “razas de alta presión” puede ser ajustada de la siguiente manera:

Riesgo mínimo: Presión sistólica <10 mm Hg por encima del rango de referencia específico de la raza.

Riesgo bajo: Presión sistólica 10-20 mm Hg por encima del rango de referencia específico de la raza.

Riesgo moderado: Presión sistólica 20-40 mm Hg por encima del rango de referencia específico de la raza.

Alto riesgo: Presión sistólica > 40 mm Hg por encima del rango de referencia específico de la raza.

Al igual que con la proteinuria, en ausencia de evidencia de daño a órganos diana existente, la demostración de la persistencia de la presión arterial dentro de una categoría en particular es importante (*Brovida et al., 2022*). Para clasificarse como “persistencia” debe ser juzgado por múltiples mediciones realizadas durante las siguientes escalas de tiempo en estas subetapas de presión arterial:

Hipertensiva: Presión arterial sistólica 160-179 mm Hg medida durante 1 a 2 semanas.

Gravemente hipertensiva: Presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg medida durante 1 a 2 semanas.

					
		Stage 1 No azotemia (Normal creatinine)	Stage 2 Mild azotemia (Normal or mildly elevated creatinine)	Stage 3 Moderate azotemia	Stage 4 Severe azotemia
Creatinine in mg/dL	Canine	Less than 1.4 (125 μ mol/L)	1.4–2.8 (125–250 μ mol/L)	2.9–5.0 (251–440 μ mol/L)	Greater than 5.0 (440 μ mol/L)
	Feline	Less than 1.6 (140 μ mol/L)	1.6–2.8 (140–250 μ mol/L)	2.9–5.0 (251–440 μ mol/L)	Greater than 5.0 (440 μ mol/L)
SDMA* in μ g/dL	Canine	Less than 18	18–35	36–54	Greater than 54
	Feline	Less than 18	18–25	26–38	Greater than 38
UPC ratio	Canine	Nonproteinuric <0.2 Borderline proteinuric 0.2–0.5 Proteinuric >0.5			
	Feline	Nonproteinuric <0.2 Borderline proteinuric 0.2–0.4 Proteinuric >0.4			
Systolic blood pressure in mm Hg		Normotensive <140 Prehypertensive 140–159 Hypertensive 160–179 Severely hypertensive ≥ 180			
Substage based on blood pressure					

Figura 1. Estadificación de la enfermedad renal basada en IRIS: Sociedad Internacional de Interés Renal (Brovida et al., 2022).

BIOMARCADORES

Los biomarcadores se definen como variables biológicas que se pueden medir objetivamente y actúan como indicadores de procesos normales, procesos patológicos o respuestas a la intervención (De Loor et al., 2013).

El uso de biomarcadores renales está aumentando en medicina veterinaria para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades renales (Cobrin et al., 2013).

La medición de biomarcadores alternativos en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal resulta eficiente, no solo por la oportunidad en el diagnóstico temprano sino por ejercicio preventivo.

La existencia de valores séricos de creatinina dentro de los rangos de referencia en los primeros estadios en enfermedad renal, así como la alta prevalencia de esta patología dificultan el diagnóstico y es necesario establecer estudios que faciliten la comprensión de los primeros estadios de la enfermedad que es el momento oportuno

para generar el cuidado clínico específico que retrase la progresión de la enfermedad (Blanco, 2015).

El diagnóstico de enfermedad renal en caninos generalmente se produce en el momento en el que el paciente evoluciona a una serie de signos que a la anamnesis, y mediante el diagnóstico por laboratorio, permiten identificar el pronóstico del paciente. Los parámetros conservadores de enfermedad renal identificados en la creatinina pueden no resultar tan sensibles y específicos afectando así la oportuna intervención para un mejor resultado en el tratamiento.

En la última década se han definido nuevos biomarcadores para la función renal, dentro de los que se encuentran la Cy-s C, Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (N-Gal), y molécula de daño renal 1 (KIM-1) entre otros.

Sin embargo, la creatinina sigue siendo el marcador universalmente utilizado para definir el algoritmo en la clasificación de la enfermedad renal en caninos; a pesar de esto, se ha cuestionado su uso definitivo en el diagnóstico, por la influencia en los resultados de variables como el consumo de algunos medicamentos, disminuciones leves de la perfusión renal e incluso alteraciones en mediciones repetidas en pacientes sanos.

CRITERIOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS BIOMARCADORES UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE ENFERMEDAD RENAL

1. Proveer información adicional a la que existe en la actualidad.
2. No invasivo.
3. Obtener resultados rápidos de sensibilidad y especificidad alta.
4. Tener valores específicos de función normal o anormal del riñón.
5. Indicar la severidad.

BIOMARCADOR CISTATINA C (CYS-C)

A principios de la década de 1960, se descubrió una nueva proteína en el líquido cefalorraquídeo humano y en la orina de pacientes con proteinuria. La concentración más alta de esta proteína se midió en el líquido cefalorraquídeo, seguido del plasma, la saliva y la orina, lo que sugirió producción en el sistema nervioso central y catabolismo por el riñón. Debido a su actividad similar a la de la cistatina A y B, esta nueva proteína se denominó cistatina C (Ghys *et al*, 2014).

La Cys-C es una proteína que se elimina por filtración glomerular exclusivamente por lo que se convierte en un marcador endógeno de gran valor al momento de diagnosticar enfermedad renal. Estudios previos han demostrado que tiene una sensibilidad mayor a la creatinina además de ser más precoz. La Cys-C es producida por todas las células nucleadas. El nivel plasmático de Cys-C puede expresarse como su nivel de generación a partir de células, dieta y su posterior eliminación a través del intestino, el hígado y los riñones. Esta es una proteína no glicosilada con un peso molecular de 13.3 kDa, constituida por solo una cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular (Lengua, 2017).

Es una inhibidora de la cisteína-proteasa, producida constitutivamente por todas las células nucleadas y se libera a la sangre para ser filtrada en los glomérulos. Aproximadamente el 99% de la Cys-C filtrada es reabsorbida por el epitelio tubular. Sin embargo, las células epiteliales tubulares catabolizan lo reabsorbido, por lo que la Cys-C no vuelve a circular. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja (Lengua, 2017).

Gran número de investigadores favorecen la Cys-C para la estimación de TFG, principalmente en la fase temprana de enfermedad renal, lo cual permite implementar un tratamiento y de esta manera retrasar la progresión de la enfermedad renal. Las características que lleva a esta proteína a ser un excelente biomarcador renal, son que posee una constante producción en situaciones de ausencia de variaciones de la tasa de filtración glomerular (Lengua, 2017). La Cys-C se puede medir en orina o suero de caninos.

A diferencia de la creatinina, las concentraciones séricas de cistatina C no están influenciadas por la masa muscular. Al igual que la creatinina, la cistatina C está

influenciada por la ingesta de alimento, con disminuciones que ocurren hasta 9 horas después de la ingestión de una comida en perros; esto puede estar relacionado con un aumento de la TFG asociado con la alimentación (Cornell University, 2020).

CISTATINA C (CYS-C) COMO BIOMARCADOR RENAL EN PERROS

La CysC no se ve afectada por factores no renales como la inflamación, la edad y el sexo. En medicina veterinaria, la medición de la concentración de CysC es más útil como marcador endógeno de la TFG indirecta que la concentración plasmática de creatinina en perros, es por esto que la cistatina C puede ser un buen marcador endógeno de la disminución de la TFG asociada con la enfermedad renal crónica en perros (Miyawa *et al.*, 2009).

En la práctica clínica, la medición de la concentración de creatinina sérica es probablemente el método más utilizado para la estimación de la TFG. La medición de la creatinina es rápida y económica, pero la concentración de creatinina sérica tiene baja sensibilidad y especificidad como marcador endógeno de la TFG. La concentración sérica de creatinina está influenciada no solo por la TFG, sino también por factores que afectan la producción de creatinina (masa muscular y caquexia). Varias sustancias (cetoácidos, glucosa, bilirrubina y ciertos medicamentos) pueden interferir para medir la creatinina. La heterogeneidad en los rangos normales para la concentración de creatinina sérica puede requerir que ocurra una reducción del 75% en la masa renal antes de que aumente la concentración de creatinina sérica, retrasando así el diagnóstico de enfermedad renal (Frederic *et al.*, 2002).

En un estudio realizado en 41 perros se encontró que el nivel de Cys-C fue significativamente mayor en los perros con enfermedad renal que en los controles sanos. La concentración de Cys-C se correlacionó fuertemente con las concentraciones de creatinina y SDMA. Cys-C fue el biomarcador más eficaz para detectar la enfermedad renal en estadio temprano (IRIS estadio I) y Cys-C fue un marcador más sensible de enfermedad renal en etapa temprana o tardía que creatinina o SDMA (Joonyoung *et al.*, 2020).

De igual manera en otro estudio realizado en 60 perros, se concluyó que la evaluación de Cys-C se puede utilizar para la detección temprana de enfermedad renal en perros afectados por shock o enfermedad urogenital (Pasa *et al.*, 2008).

AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE CISTATINA C EN SUERO

La medición de Cys-C generalmente se usa como un marcador de disminución de la TFG en perros

Azotemia prerrenal: Aún no se ha determinado el efecto de la azotemia prerrenal sobre las concentraciones de Cys-C.

Enfermedad renal: En general, los estudios en perros muestran que las concentraciones de Cys-C son más altas en perros con enfermedad renal que en perros sanos; sin embargo, muchos estudios usan la creatinina como marcador índice de enfermedad renal (Cornell University, 2020).

BIOMARCADOR DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA)

El nivel de SDMA no está influenciado por la masa muscular, pero algunos cambios no renales pueden afectar la precisión de su medición. La concentración sérica de SDMA puede ser útil para detectar la enfermedad renal en perros , 9 meses antes de que creatinina aumente por encima del rango de referencia. Mientras que la masa muscular, dieta, inflamación, diabetes y la terapia con estrógenos no tienen un impacto significativo en las concentraciones de SDMA, obesidad, sexo y edad tienen efectos en los niveles de SDMA (Joonyoung *et al.*, 2020).

La SDMA como biomarcador de diagnóstico en la enfermedad renal. Se puede detectar cuando la función renal ha disminuido más del 25%, lo que es un buen biomarcador para la etapa temprana de la enfermedad renal (Matchimakul, 2018).

La SDMA es una molécula descubierta en 1970 mientras se investigaba la patogenicidad de la dimetilarginina asimétrica (ADMA) en patologías de origen cardíaco en pacientes humanos. La SDMA es un aminoácido no proteinogénico, derivado del metabolismo de la arginina, isómero estructural de la ADMA, que tiene un grupo metilo posicionado en cada extremo nitrógeno terminal de guanidina. En medicina humana se han descubierto numerosos genes llamados PRMT que codifican para enzimas que se encargan de metilar la arginina y producir ADMA o SDMA. Las PRMT de tipo II son las encargadas de producir el SDMA en el núcleo de todas las células, metilando los residuos de arginina producto de la degradación de las proteínas intranucleares. Las Peptidyl arginine deiminase (PADs) pueden bloquear la metilación de los residuos de arginina convirtiéndolos en citrulina. Las concentraciones intracelulares de SDMA son más elevadas en tejidos como el riñón, hígado, páncreas o bazo, son intermedias en corazón y pulmón y bajas en el cerebro.

Una vez formado el SDMA sale al medio extracelular a través de un transportador catiónico de aminoácidos. Al contrario que su isómero el ADMA, que se hidroliza por una enzima específica, la dimetilarginina dimetilaminodrilasa, no se conocen enzimas que participen en el metabolismo de la SDMA, aunque en medicina humana se ha descubierto que la alanina-glioxilato aminotransferasa 2 (AGTX2) puede convertir este residuo en ácido valérico. La AGTX2 es una enzima que se expresa principalmente en el riñón. Al ser una molécula de bajo peso molecular (202g/mol) y carga positiva, una vez en sangre el SDMA sufre excreción urinaria, eliminándose en no menos del 90% por esta vía, y siendo sus niveles en sangre muy dependientes de la tasa de filtración glomerular, además los túbulos renales no participan en la eliminación de la molécula y tampoco son capaces de reabsorberla. Recientes investigaciones en medicina veterinaria también han demostrado correlación del nivel de SDMA en sangre con el aclaramiento plasmático de creatinina en gatos o en perros, así como correlación con otros marcadores de enfermedad renal, principalmente la creatinina, lo que parece indicar que la SDMA es un buen marcador renal y su uso se está empezando a extender en la práctica clínica. En veterinaria es un marcador utilizado para la clínica felina, siendo además más precoz que en el perro debido a que las concentraciones de SDMA en el gato son más sensibles a una disminución de la TFG que en el perro, en consecuencia, con una disminución de la filtración renal muy baja se consigue que el SDMA se eleve por encima del intervalo de referencia. Se ha comprobado también que los niveles de SDMA pueden ser mayores si el animal ha realizado ejercicio físico previo (Lengua, 2017).

BIOMARCADOR CREATININA (Cr)

La creatinina se elimina exclusivamente a través del proceso de filtración de los riñones, por lo que la medición de la creatinina es una estimación precisa del funcionamiento los procesos de filtración de los riñones (Glencoe, 2018).

Es una molécula pequeña (113 Daltons) que procede de la ciclación de la fosfocreatina y la creatina a nivel del músculo esquelético, donde se encuentra el 95% de la creatina del organismo. La creatinina se filtra libremente a través del glomerulo sin que existan fenómenos de reabsorción ni secreción tubular. En condiciones normales, entre un 85 y 90% de los electrolitos del organismo del perro son

reabsorbidos y excretados en los riñones, de tal forma que el balance electrolítico depende de estos órganos. El calcio, fósforo, sodio y magnesio cumplen un papel fundamental en la producción de energía, catabolismo y nutrición celular. En los riñones, la disminución, en la excreción de estos electrolitos está relacionada con la TFG. La creatinina es uno de los marcadores fisiológicos más importantes ya descubiertos, ya que aporta gran información sobre la función renal. La obtención de valores de Cr permite estimar la TFG (Martínez *et al.*, 2010).

La concentración sérica de Cr en perros está influenciada por la raza, la edad, la dieta y el ejercicio (Ghys *et al.*, 2014), por lo tanto, la sensibilidad de la creatinina sérica para detectar la enfermedad renal probablemente se puede mejorar mediante la evaluación de mediciones en serie en un paciente individual.

BIOMARCADOR LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE LOS NEUTRÓFILOS (NGAL)

Las lipocalinas son proteínas pequeñas que se caracterizan por una amplia gama de propiedades de reconocimiento molecular. Dentro de sus funciones se destaca el transporte de retinol, el olfato, el transporte de feromonas y la síntesis enzimática de prostaglandinas. La NGAL es una proteína de 25 kDa unida covalentemente a la gelatinasa de los neutrófilos. Se expresa en bajas concentraciones, pero en caso de daño en el epitelio tubular renal, aumenta su expresión. Originalmente se aisló de los gránulos de los neutrófilos polimorfonucleares. Cabe destacar que, en presencia de daño renal, la proteína NGAL se acumula en abundancia en la sangre, la orina y los túbulos proximales distales. Lo cual indica su utilidad en el diagnóstico de enfermedad renal aguda. El NGAL como proteína presente en los neutrófilos, es utilizada principalmente para demostrar que existe un daño renal, consolidándose como un marcador de daño renal agudo ya que sus concentraciones aumentan en orina cuando las células del epitelio tubular sufren alguna lesión (Blanco, 2015).

BIOMARCADOR MOLÉCULA DE DAÑO RENAL (KIM-1)

La KIM-1 es una glicoproteína transmembrana de tipo 1 que no se expresa en el tejido normal del riñón, ni en los fluidos como la orina, pero que tiene expresión

significativa en el túbulo proximal posterior a una lesión isquémica o toxicidad. Su primer hallazgo se detectó después de 24-48h en el túbulo proximal del riñón en el estado de post isquemia en ratas. Estos parámetros han facilitado la identificación de la KIM1 como biomarcador apropiado en enfermedad renal derivada de toxicidad, especialmente de tipo farmacológico (Blanco, 2015).

BIOMARCADOR RETINOL-BINDING-PROTEIN (RBP)

La RBP es filtrada por el glomérulo renal y posteriormente es reabsorbida en el túbulo proximal. Cuando hay algún daño en las células del epitelio tubular proximal aparecen concentraciones anormales de RBP en orina ya que no se pueden reabsorber. Es una molécula que indica en dónde existe el daño en el riñón, pero su especificidad es baja ya que está afectada por numerosos factores extrarrenales principalmente de origen hepático (Blanco, 2015).

BIOMARCADORES α 1 Y β 2 MICROGLOBULINAS (α 1-MG y β 2-MG).

Ambas son proteínas de bajo peso molecular que participan en procesos antiinflamatorios y son expresadas en todas las células nucleadas. Los niveles de α 1-MG han sido medidos en caninos a través de la metodología western blot; junto a ello, se ha validado un método ELISA para β 2-MG. En caninos se ha evidenciado a través de algunos estudios que la α 1-MG urinaria aumenta en algunas glomerulopatías, y fueron niveles significativamente altos en comparación con caninos clínicamente sanos. La utilización de la β 2-MG como medidor biológico tanto de función glomerular como tubular proximal, ha sido reportada frecuentemente en la literatura. La concentración sérica de la β 2-MG depende del balance entre su producción y la degradación de la proteína (Blanco, 2015).

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el laboratorio privado CEPACVET-Morelia. Se obtuvieron muestras de suero en 20 perros, a todos se les determinaron los niveles de Cistatina C (Cys-C), Dimetialarginina simétrica (SDMA) y creatinina.

El análisis de la concentración de Cys-C sérica se realizó en un analizador de inmunofluorescencia de la marca Healvet. Se utilizaron 10 µl del suero, los cuales se vertieron en el buffer del kit, se homogenizaron y se obtuvieron 75 µl de la mezcla, posteriormente se colocaron en el dispositivo de prueba, el cual se incubó en el aparato de inmunofluorescencia durante 10 minutos.

En cuanto a la determinación del SDMA, esta se realizó en un aparato de inmunofluorescencia de la marca Vcheck. Se transfirieron 100 µl de suero en un tupo de polipropileno, se adicionaron 25 µl del buffer, se homogeneizo y posteriormente se centrifugaron durante 7 minutos a 3,000 rpm, el siguiente paso consistió en recolectar 50 µl del sobrenadante y se le agregaron 50 µl de un diluyente, esta mezcla final fué transferida al dispositivo de prueba y finalmente se analizó en el aparato de inmunofluorescencia con una incubación de 5 minutos.

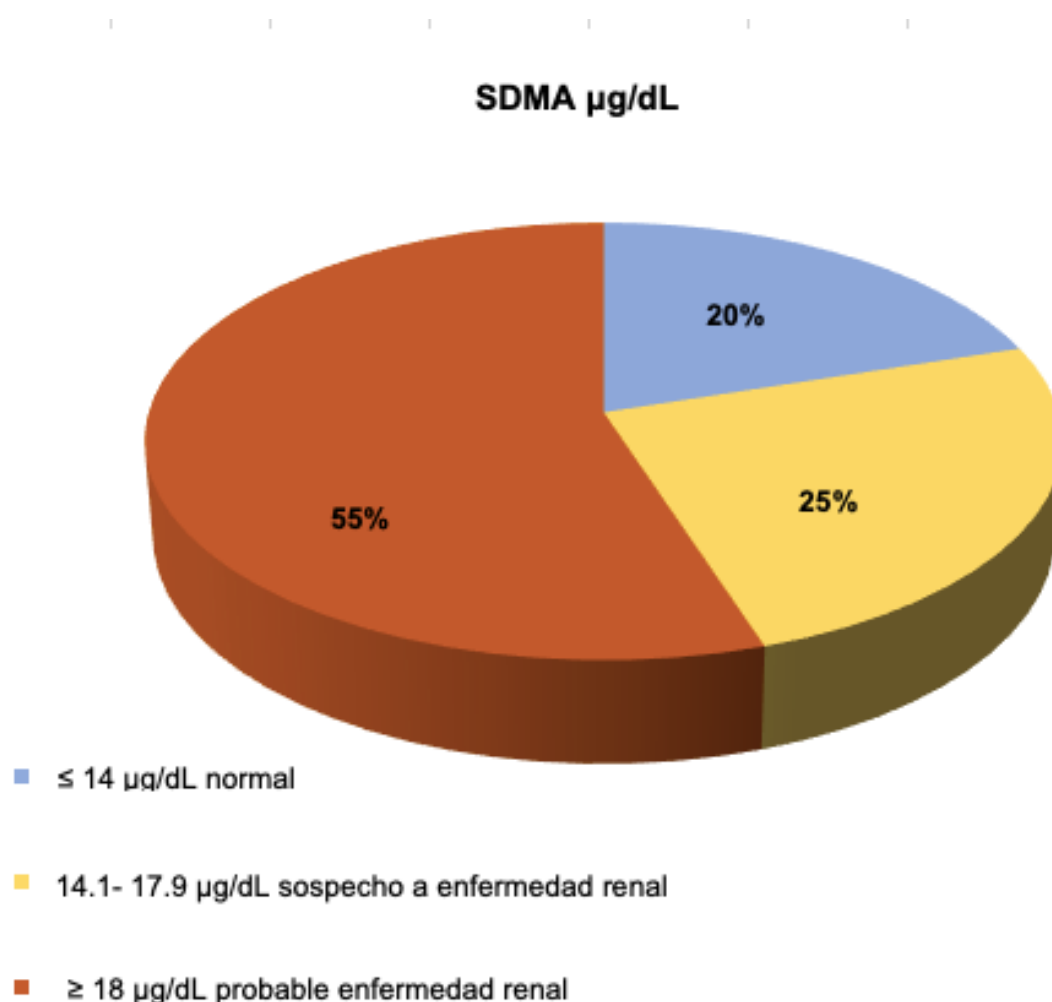
La medición de creatinina sérica se realizó por el método de Jaffé en un espectrofotómetro de la marca Mindray 220.

Por último los resultados obtenidos en el estudio se analizaron, se compararon y se graficaron en el programa de microsoft excel.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se midió la concentración sérica de SDMA, creatinina y Cys-C en 20 pacientes. De los cuales 20 correspondieron a perros (13 hembras y 7 machos).

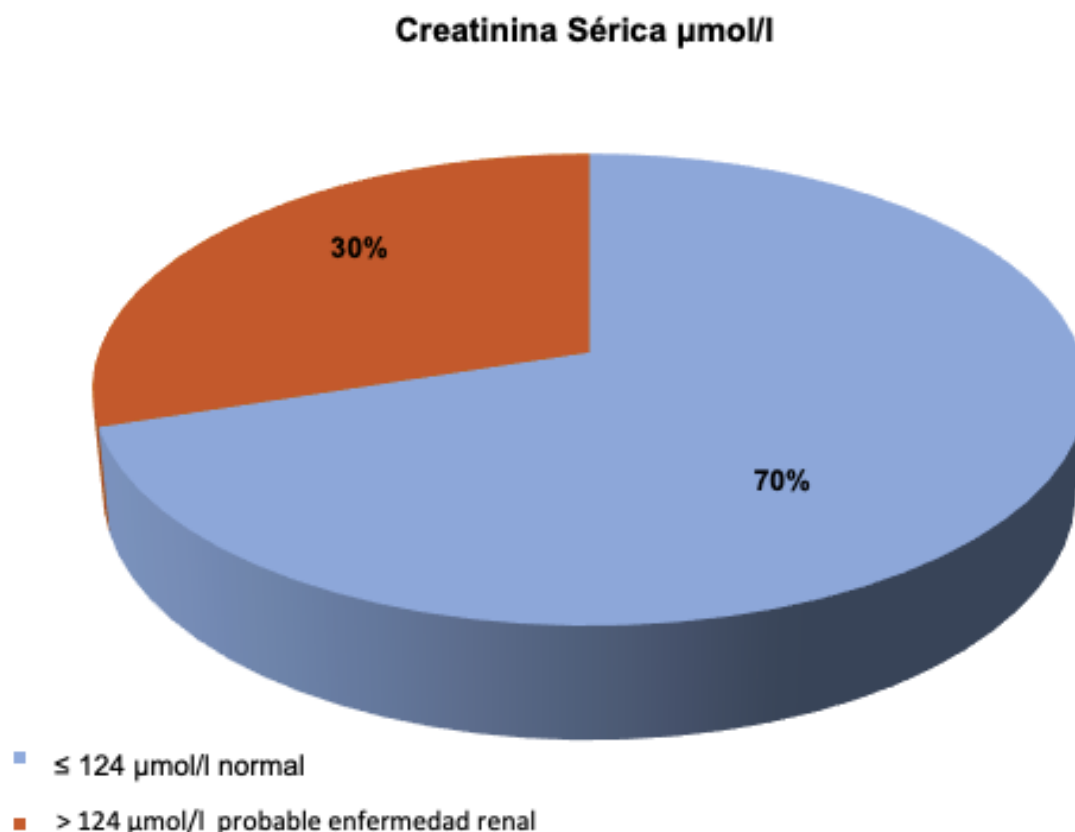
En los resultados obtenidos y clasificados en donde un valor ≤ 14 $\mu\text{g/dL}$ de SDMA es considerado normal, de 14.1- 17.9 $\mu\text{g/dL}$ de SDMA es considerado como sospecho a enfermedad renal y ≥ 18 $\mu\text{g/dL}$ de SDMA es considerado como enfermedad renal, se demostro que el 55% de los pacientes se clasificaron con enfermedad renal, mientras que el 25% se clasificaron como sospechosos a enfermedad renal y solo el 20% de los pacientes se clasificaron como normales.



Gráfica 1. Porcentaje de casos clasificados como normales, sospechosos a enfermedad renal y enfermedad renal de acuerdo a la medición de SDMA sérico.

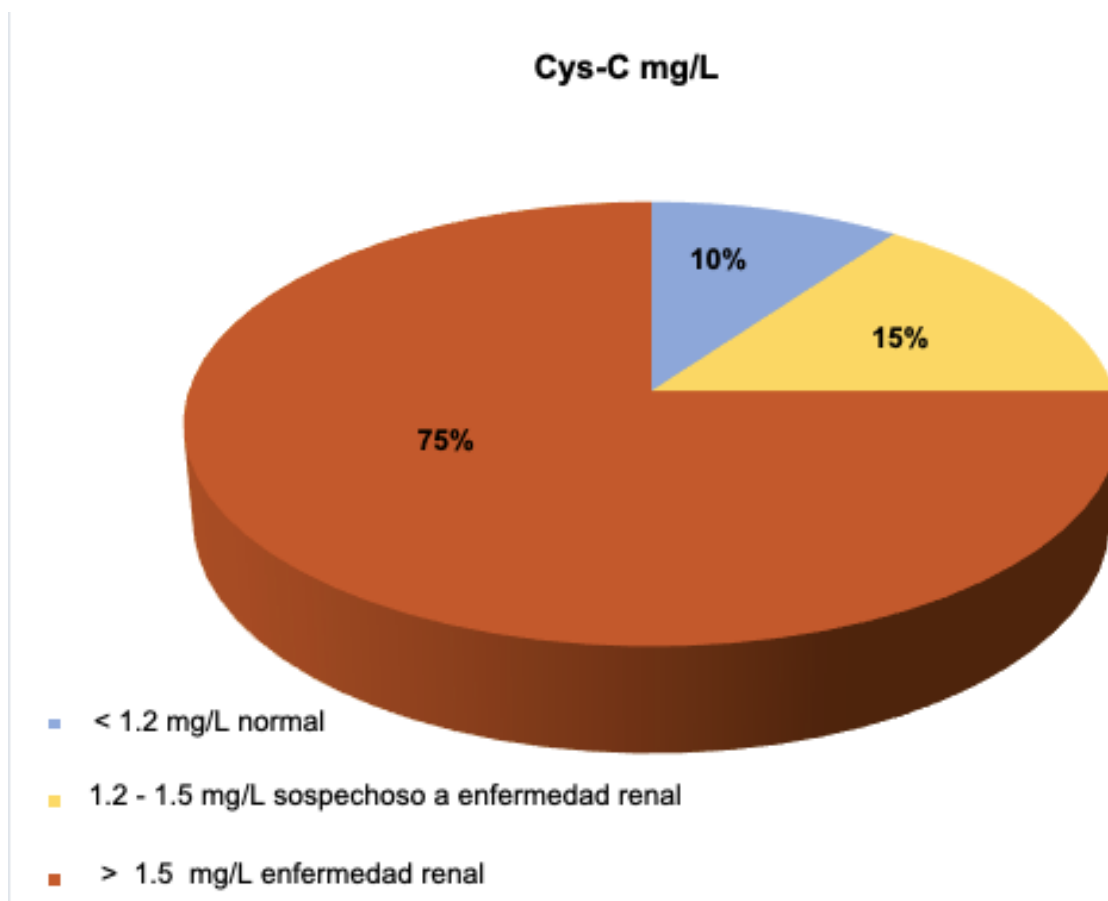
De acuerdo a los resultados obtenidos en donde un valor ≤ 124 $\mu\text{mol/l}$ de creatinina sérica es clasificado como normal y un valor > 124 $\mu\text{mol/l}$ de creatinina sérica es

considerado como probable enfermedad renal, se demostró que el 70% de los pacientes se clasificaron como normales y el otro 30% de los pacientes se clasificaron con probable enfermedad renal.



Gráfica 2. Porcentaje de casos clasificados como normales y con probable enfermedad renal de acuerdo a la medición de creatinina sérica.

Con respecto a la medición y clasificación de Cys-C en donde un valor $< 1.2 \text{ mg/L}$ de Cys-C es clasificado como normal, un valor de $1.2 - 1.5 \text{ mg/L}$ de Cys-C es clasificado como sospechoso a enfermedad renal y un valor $> 1.5 \text{ mg/L}$ de Cys-C es clasificado como enfermedad renal. Se obtuvo que el 75% de los pacientes fueron clasificados con enfermedad renal, el 15% como sospechosos a enfermedad renal y solo el 10% como pacientes normales.



Gráfica 3. Porcentaje de casos clasificados como normales, sospechosos a enfermedad renal y con enfermedad renal de acuerdo a la medición de Cys-C sérica.

De acuerdo a los resultados obtenidos y clasificados de las mediciones séricas de SDMA, creatinina y Cys-C, en este estudio se encontró que Cys-C es más sensible que SDMA y creatinina en el diagnóstico temprano de enfermedad renal en el perro clasificando a un 75% de los pacientes con enfermedad renal con respecto al 50% de los clasificados en SDMA y el 30% de los clasificados en la medición de creatinina.

De acuerdo con Frederic *et al* (2002) el cual menciona que en la práctica clínica, la medición de la concentración de creatinina sérica es probablemente el método más utilizado para la estimación de la TFG, por ser la creatinina la más rápida y económica, pero también haciendo énfasis en que la concentración de creatinina sérica tiene baja sensibilidad y especificidad como marcador. Debido a que está influenciada por factores como la masa muscular, caquexia, varias sustancias como cetoácidos, glucosa, bilirrubina y ciertos medicamentos que pueden interferir en la medición de la misma. Además para que la concentración de creatinina sérica se eleve debe ocurrir

una reducción del 75% en la masa renal, retrasando así el diagnóstico de enfermedad renal.

Mencionado lo anterior cabe resaltar que Cys-C no se ve afectada por factores no renales como la edad y el sexo como lo menciona Lengua 2017. De acuerdo con Matchimakul 2018, Cys-C y SDMA pueden detectar cuando la función renal ha disminuido más del 25% volviendolos excelentes biomarcadores en el diagnóstico de enfermedad renal en el perro.

Es importante mencionar que Joonyoung *et al* (2020) encontró en un estudio realizado en 41 perros que el nivel de Cys-C fue significativamente mayor en los perros con enfermedad renal que en los controles sanos. La concentración de Cys-C se correlacionó fuertemente con las concentraciones de creatinina y SDMA. Cys-C fue el biomarcador más eficaz para detectar la enfermedad renal en estadio temprano (IRIS estadio I) y Cys-C fue el marcador más sensible en el diagnóstico de enfermedad renal en etapa temprana o tardía en comparación con creatinina o SDMA. Obteniendo de esta manera resultados similares a los encontrados en este estudio.

De igual manera en otro estudio realizado en 60 perros, Pasa *et al* (2008) concluyó que la evaluación de Cys-C se puede utilizar para la detección temprana de enfermedad renal en perros afectados por shock o enfermedad urogenital.

Número de caso	Nombre del paciente	SDMA µg/dL	Creatinina Sérica µmol/l	Cys-C mg/L
21-7533	SULY	<u>19.2</u>	81	<u>1.97</u>
21-7628	BIG BOY	<u>20.2</u>	109	<u>1.99</u>
21-8165	KISS	21.4	85	1.37
21-8393	NAYA	<u>23.1</u>	128	<u>2.99</u>
21-8394	MUÑECA	23.3	139	1.27
22-2193	ROBLE	24.1	86	1.08
22-6841	TOY	<u>25.5</u>	223	<u>3.54</u>
22-6957	ROMY	32	81	1.27
22-7370	GUERO	<u>37</u>	112	<u>1.57</u>
22-7376	CAMILO	<u>> 100</u>	186	<u>9.37</u>
22-7445	FLOR	<u>> 100</u>	1064	<u>9.87</u>

Tabla 5. Comparación de los resultados obtenidos en la medición de SDMA, creatinina y Cys-C en el diagnóstico de enfermedad renal en el perro.

CONCLUSIONES

Es importante mencionar que la enfermedad renal es uno de los grandes desafíos en el día a día de los médicos veterinarios. La detección y el tratamiento temprano son de gran importancia y pueden aumentar el tiempo de supervivencia al prevenir o retrasar el daño renal adicional.

Durante muchos años la medición de creatinina sérica fue probablemente el método más utilizado en el diagnóstico de enfermedad renal, por ser bastante rápida y económica, sin embargo su concentración sérica no se eleva hasta que se produce más del 75% de daño en la función renal, retrasando así el diagnóstico temprano de enfermedad renal. Por su parte SDMA y Cys-C aumentan su concentración sérica cuando se ha producido un 25% de daño en la función renal, permitiendo el diagnóstico temprano de enfermedad renal en el perro.

Es por esto que en la última década el estudio de biomarcadores renales está aumentando en medicina veterinaria para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades renales. La medición de biomarcadores alternativos en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal resulta eficiente, no solo por la oportunidad en el diagnóstico temprano sino por ejercicio preventivo.

En este estudio se encontró que Cys-C fue el biomarcador más sensible en el diagnóstico temprano de enfermedad renal en el perro. Clasificándolo al igual que SDMA como un biomarcador confiable y eficaz en el diagnóstico temprano de enfermedad renal en el perro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claudio Brovida, Larry D. Cowgil, Marilyn Dunn, Jonathan Elliott, JD Foster, Gregory F. Grauer, Reidun Heiene, Mary Laboto, David J. Polzin, Xavier Roura, Jessica M. Quimby, Sheri Ross DVM, PhD, DACVIM, Gilad Segev, Harriet M Syme, Shelly Vaden, Joanna White. (2022). International Renal Interest Society (IRIS). 28 de Agosto 2022, de IRIS Sitio web: <http://www.iris-kidney.com/education/guidelines/index.html>.
2. Cobrin, A.R., Blois S.L., Kruth S. A., Abrams-Ogg A.C.G., Dewey C., (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of small animal practice*. Vet Intern Med.
3. Concepción Zaragoza Bayle. (2021). EL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES DEL APARATO URINARIO. ANÁLISIS DE SANGRE.
4. Cornell University. (2020). *Cystatin C*. New York. Recuperado de <https://eclinpath.com/chemistry/kidney/cystatin-c/>.
5. DCV. Esp. Sofía Perini Perera. (2019). "ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PERROS". UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA (11-26). El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México.
6. De Loor J., Daminet S., Smets P., Maddens B., Meyer E., (2013). Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. S. Vet Intern Med.
7. Diego Lengua Lengua. (2017). Evaluación de la utilidad clínica del marcador SDMA (dimetil arginina simétrica) en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica en perros. 2022, de Facultad de Veterinaria Universidad Zaragoza Sitio web: <https://zaquan.unizar.es/record/64123/files/TAZ-TFG-2017-3135.pdf?version=1>.
8. Dr. MV Héctor Pérez Esteban PhD,. (2009). FISILOGIA ANIMAL II. UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA FACULTAD DE CIENCIA ANIMAL DEPARTAMENTO DE VETERINARIA (2-11). Managua, Nicaragua.
9. Frederic, S., Christopher M., King P., Scott A. (2002). Evaluation of Cystatin C as an Endogenous Marker of Glomerular Filtration Rate in Dogs. (16), 45-51.

10. Ghys, L., Paepe D., Smets P., Lefebvre H., Delanghe J., Daminet S., (2014). Cystatin C: A New Renal Marker and Its Potential Use in Small Animal Medicine. *Journal of small animal practice*. Vet Intern Med
11. Glencoe Animal Hospital and Kennel. (2018). *Creatinine Level Canine*. Recuperado de <https://glencoeanimalhospital.com/2018/08/25/creatinine-level-canine>.
12. Joonyoung K., Chang-Min L., Ha-Jung K., (2020). Biomarkers for chronic kidney disease in dogs: a comparison study. 82 (8). 1130-1137.
13. Juan Alberto Blanco Puentes. (2015). UTILIDAD DE BIOMARCADORES DE PERFIL RENAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL EN CANINOS. En DIARIO DE CAMPO. Los avances investigativos y su incidencia en la formación científica, tecnológica y artística(49-55). Bogotá D. C. – Colombia: ELLO EDITORIAL UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA.
14. Luis Felipe González-castillo, rosa Angélica Sanmiguel-Plazas. (2018). Acercamiento a la enfermedad renal crónica en caninos y felinos geriátricos. 28 de Agosto 2022, de Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia Sitio web: <https://www.redalyc.org/journal/5600/560064389001/html/>.
15. Matchimakul P., (2018). Diagnostic biomarker SDMA for kidney disease in small animals. *Veterinary Integrative Sciences*, 16(3), 145–158.
16. MIYAGAWA, Y., TAKEMURA N., HIROSE H. (2009). Evaluation of the Measurement of Serum Cystatin C by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Humans as a Marker of the Glomerular Filtration Rate in Dogs. 180–8602.
17. O. Cortadellas, M. J. Fernández-del Palacio. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Parte 2: manejo del paciente con ERC. 28 de Agosto 2022, Hospital Clínico Veterinario. Departamento de Medicina y Cirugía Animal-Universidad de Murcia Sitio web: https://ddd.uab.cat/pub/clivetpegani/clivetpegani_a2012v32n4/clivetpeganiv32n4p225.pdf
18. Pasa S., Kilic N., Atasoy A., Onur O., Karul A., (2008). Serum Cystatin C Concentration as a Marker Acute Renal Dysfunction in Critically Ill Dogs. (11). 1410-1412.
19. Pedro Pablo Martínez Padua, Iván Ricardo Martínez Padua, Pedro Pablo Martínez Méndez. (2010). Caracterización de la función renal en perros. 2022.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542012000100008.

20. Rojas Sánchez de la Barquera D., Medina Domenzáin R., Gutiérrez Vargas M.E., Jiménez Torres R., Ruiz Castañeda G. (2021). Prevención y daño por insuficiencia renal en perros (*Canis lupus familiaris*) por alto consumo de carbohidratos.. Vanguardia Veterinaria.
21. Suárez Cárdenas, & Parrado, M. Á. (2013). Determinación de factores de riesgo de insuficiencia renal crónica felina en una clínica de la ciudad de Bogotá 2012 - 2013. https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1026&context=medicina_veterinaria.