



UNIVERSIDAD DE LAS AMERICAS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y AGRONOMÍA

ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA

**“BIOMARCADORES RENALES, ALCANCES EN EL DIAGNOSTICO Y
TRATAMIENTO DE LA INJURIA RENAL AGUDA Y CRONICA EN
CANINOS”.**

Trabajo de titulación para ser presentado

como requisito para optar al título de

Médico veterinario

Profesor Guía: M.V. Felipe Diaz S.

Profesor Corrector: M.V. Sebastián Suanez.

CECILIA GALLARDO CABRERA

SANTIAGO-CHILE

2019

Agradecimientos

Quiero agradecer especialmente a mi madre Cecilia por confiar en mí y ser un apoyo firme constante e incondicional durante mis años de estudio y vida. A mi tía Vicky, hermano y familia por creer en mí y estar siempre presentes conmigo.

Agradecer al Dr. Felipe Díaz, por aceptar trabajar conmigo, guiándome y colaborando en todo este proceso. Al Dr. Sebastián Suárez, por su voluntad y constante preocupación. Al Dr. Jorge Vidal Franco, por su permanente apoyo e interés para la realización de este trabajo.

Por último, quiero agradecer a mis docentes por formarme como futuro profesional, a mi casa universitaria, compañeros y amigos de universidad que sin duda sin ellos no hubiese sido una experiencia tan agradable y amena.

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo a quien me inspiro y colmo de ganas para realizarlo, mi mascota Yogui.

Resumen

En sus primeras etapas, los signos de la enfermedad renal crónica (ERC) generalmente no son evidentes, caracterizándose por una patología progresiva e incurable. En la injuria renal aguda (IRA) se pueden observar signos más evidentes, pero aun así su diagnóstico resulta ser dificultoso. Actualmente, el diagnóstico de IRA y ERC se realiza basándose en los niveles de creatinina sérica (Crs), sin embargo, se ha demostrado que Crs carece de un adecuado valor predictivo y está expuesta a diferentes limitantes. A pesar de todo esto sigue siendo utilizado como la prueba estándar, para el diagnóstico y posteriormente estadificación del paciente nefrótico. Creatinina al ser un marcador tardío de enfermedad renal ha llevado a que se potencie la investigación y descubrimiento de nuevos biomarcadores renales. Esta revisión presenta algunos biomarcadores prometedores que actualmente están disponibles para el diagnóstico de IRA y ERC, en medicina veterinaria. Además, se permitirá conocer su sensibilidad, especificidad, sitio de origen, entre otros. Los marcadores a revisar serán marcadores indirectos de la tasa de filtración glomerular como creatinina, Cistatina C y dimetilarginina simétrica (SDMA). De marcadores de disfunción tubular tales como, molécula de lesión renal 1 (KIM-1), lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), interleukina 18 (IL18), claustrina urinaria, N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG) y γ -glutamyl-transferasa (GGT), microglobulinas α 1 y β 2 y Fosfatasa alcalina urinaria. Se espera que dentro de un futuro no muy lejano se identifique un biomarcador ideal que permita predecir estas patologías de manera específica, precoz, sensible, y eficiente.

Índice

| | |
|---|----------|
| 1. Introducción..... | 7 |
| 2. Revisión bibliográfica..... | 8 |
| 2.1. Descripción general de injuria renal aguda (IRA) Y enfermedad renal crónica (ERC)..... | 8 |
| 2.1.2. Injuria Renal Aguda (IRA)..... | 9 |
| 2.1.3. Etiología de la injuria renal aguda..... | 11 |
| 2.1.3.1. De este modo podemos resumir las causas de IRA como:..... | 12 |
| 2.1.4 Fisiopatología..... | 13 |
| 2.1.5. Diagnóstico de la Injuria renal aguda (IRA)..... | 15 |
| 2.2 Enfermedad renal crónica..... | 18 |
| 2.2.1 Etiología de la Enfermedad renal crónica..... | 19 |
| 2.2.2 Fisiopatología de ERC..... | 20 |
| 2.2.3 Diagnóstico de Enfermedad renal crónica (ERC)..... | 21 |
| 3.1 Clasificación IRIS de la Injuria renal aguda (IRA)..... | 23 |
| 3.2 Clasificación IRIS para la enfermedad renal crónica (ERC)..... | 24 |
| 3.2.1. Subestadificación por proteinuria..... | 25 |
| 3.2.2. Subestadificación por presión arterial..... | 25 |
| 4. Creatinina, como biomarcador de enfermedad renal crónica (ERC)..... | 26 |
| 5. Biomarcador renal..... | 29 |
| 5.1 Características de un biomarcador ideal..... | 31 |
| 5.1.1 Un biomarcador renal ideal debería mantener las siguientes características:..... | 31 |
| 5.2 Biomarcadores específicos de riñón..... | 33 |
| 5.2.1 Marcadores indirectos de TFG..... | 33 |
| a) Creatinina..... | 33 |
| b) Cistatina C..... | 35 |
| c) Dimelarginina simétrica (SDMA)..... | 36 |
| 5.2.2 Marcadores de disfunción tubular..... | 37 |
| a) Microglobulinas $\alpha 1$ y $\beta 2$ | 37 |
| b) Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)..... | 38 |
| c) Enzimuria: N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG) y γ -glutamil-transferasa (GGT).... | 40 |
| d) Fosfatasa alcalina urinaria (FAu)..... | 42 |

| | |
|---|-----------|
| e) Interleucina-18 | 42 |
| f) Clusterina..... | 44 |
| g) Molécula de injuria renal 1 (KIM-1)..... | 45 |
| 3. Objetivos | 47 |
| 3.1 Objetivo general | 47 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 47 |
| 4. Resultados | 49 |
| 5. Discusión | 51 |
| 6. Conclusión | 53 |
| 7. Referencias | 55 |

Introducción

La injuria renal aguda, así como la enfermedad renal crónica son enfermedades altamente prevalentes en animales y seres humanos, las que se asocian a una disminución en la calidad de vida y a una reducción significativa de la expectativa de vida de quienes las padecen. Un factor pronóstico determinante es la detección temprana de la enfermedad, sin embargo, en la actualidad, los marcadores de función renal más ampliamente utilizados solo permiten realizar un diagnóstico cuando el curso de la enfermedad compromete entre un 60 a 70 % de la función renal global. Es por este motivo que en la actualidad existe un creciente interés por diagnosticar de manera temprana a pacientes presumiblemente enfermos renales, con el fin de brindarles un diagnóstico y tratamiento más oportuno y de este modo mejorar las expectativas de vida de estos pacientes. En la clínica diaria se realizan variados estudios y exámenes complementarios para ayudar al diagnóstico y estadificación del paciente y de acuerdo a esto, comenzar con un tratamiento a base de cambios de alimentación y fármacos que permitan “solventar” este cuadro que habitualmente no tiene cura y es progresivo. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados para hacer diagnósticos oportunos, la gran mayoría de las veces esto no se logra y los resultados de los exámenes complementarios muchas veces pueden ser inespecíficos y llevar a errores en el diagnóstico. Por este motivo es que hoy en día se le ha dado tanta importancia al estudio de biomarcadores renales, ya que eventualmente tienen la capacidad de detectar daño renal precoz, y arrojar resultados más precisos, siendo de gran utilidad para el diagnóstico de enfermedad renal crónica como de injuria renal aguda.

Un biomarcador se define como un indicador físico, funcional o bioquímico que refleja un proceso patológico, que tiene utilidad diagnóstica y / o pronóstica y que puede medirse de forma precisa y reproducible. El papel actual de los biomarcadores en la práctica clínica diaria no está 100% claro, pero con ellos se busca ofrecer un diagnóstico preciso, permitir evaluar progresión y/o regresión de la enfermedad, así como ayudar a la comprensión de la enfermedad. De este modo los estudios en biomarcadores renales se están volviendo indispensables para ofrecer una herramienta que permita acelerar el diagnóstico y a su vez favorecer el desarrollo de nuevos fármacos que mejoren la calidad de vida y expectativa de vida de los pacientes, mejorar la comprensión de la eficacia y toxicidad de las terapias

instauradas, y en acortar la duración de ensayos clínicos que pudiesen atentar en contra de la función renal.

Hay una variedad de biomarcadores descubiertos e informados regularmente, pero muy pocos de ellos llegan a las clínicas, por lo que en la actualidad se desconoce la real utilidad de esta herramienta y los beneficios que puedan aportar a la práctica clínica diaria. Además, existen varios requisitos y criterios estrictos para que un biomarcador pueda ser un marcador ideal y para poder así ser adoptado en la práctica clínica.

Revisión bibliográfica

2.1. Descripción general de injuria renal aguda (IRA) Y enfermedad renal crónica (ERC).

Existen muchas definiciones para IRA que se utilizan en la literatura médica humana y veterinaria. Los criterios específicos para establecer la gravedad del daño renal varían de acuerdo al aumento en la concentración de creatinina y la necesidad de terapia de reemplazo renal. El período de tiempo para que se produzca un aumento en las concentraciones de creatinina varía de horas a semanas. Por otra parte, se ha adoptado el término injuria renal aguda en lugar de insuficiencia renal aguda, ya que esta definición mejora la comprensión fisiopatológica de esta enfermedad. Es así como una injuria renal puede cursar con disminuciones leves en la tasa de filtración glomerular sin azotemia, o puede llevar a azotemia marcada (insuficiencia) lo que se asociará a resultados clínicos desfavorables. Cabe destacar que IRA puede ser reversible (Langston,2011).

En ERC algunas fuentes sugieren que, de cuatro a ocho semanas, pueden ser tiempo suficiente para la estabilización, luego de un episodio agudo para poder permitir una categorización precisa. Después de una injuria aguda en el riñón, la hipertrofia compensatoria puede mejorar gradualmente la función renal, pero esta adaptación generalmente es máxima en tres meses. La disfunción renal que persiste después de tres meses no suele ser reversible. El término enfermedad renal crónica se prefiere a la de insuficiencia renal crónica y esto es para acentuar el concepto de que la enfermedad renal puede estar presente en ausencia de azotemia. Para que se desarrolle la azotemia, se debe perder más del 75% de las nefronas (Langston,2011).

2.1.2. Injuria Renal Aguda (IRA)

La injuria renal aguda es definida como el deterioro de la función de los riñones que ocurre en horas o días, siendo potencialmente reversible, aunque puede dejar secuelas graves como la enfermedad renal crónica o incluso llevar a la muerte. Hay muchos sinónimos en la literatura para el término IRA entre los que se destacan: insuficiencia renal aguda, falla renal aguda, fracaso renal agudo, injuria renal aguda, enfermedad renal aguda (ERA), etc. Sin embargo, hoy en día se considera que los términos insuficiencia, falla o fracaso renal denotan estadios avanzados del proceso por lo que ya no se recomiendan para definir de forma global estas injurias renales agudas. La eliminación de productos de desecho no es la única función de estos órganos, que además desempeñan un papel imprescindible en la regulación del medio interno, manteniendo el equilibrio electrolítico y la volemia en unos márgenes muy estrechos. A pesar de algunas limitaciones, la concentración plasmática de creatinina y la de urea proporcionan una estimación aceptable de la tasa de filtración glomerular, aunque se están investigando nuevos marcadores de daño renal. Los límites para definir y clasificar el fracaso renal agudo son muy variables según diversos autores ya que su establecimiento es totalmente artificial y arbitrario. Sin embargo, en medicina humana se ha diseñado otra clasificación, conocida como AKIN (Acute Kidney Injury Network), pero hasta el momento su aplicación está menos implementada. En ella se obvian los criterios de caída del filtrado glomerular y sólo se evalúa la elevación de la creatinina y la disminución en la diuresis. (Gainza de los Ríos, 2017). En medicina veterinaria la sociedad internacional por el interés renal (IRIS), ha adaptado este modelo, instaurando la clasificación IRIS de injuria renal aguda, que se basa en los mismos principios.

En los casos en que no se puede determinar clínicamente si el proceso es agudo, crónico o agudo sobre crónico, la biopsia renal es fundamental para clasificar la enfermedad y ayudar a determinar la etiología de la misma, aunque es complejo de realizar y mantiene algunas limitantes. En aquellos pacientes que no se puede realizar la biopsia se debe esperar al menos 3 meses para evaluar en qué condiciones queda el funcionamiento de los riñones, teniendo en cuenta que en estos casos es muy difícil establecer si el paciente tenía previamente una función renal deteriorada o quedó con una secuela de IRA, y a partir de este momento se clasificarían como enfermos renales crónicos. La mayoría de las veces IRA puede cursar de forma subclínica sin ser detectada, sin embargo, cualquiera de las funciones de los riñones se puede ver comprometidas en mayor o menor grado, produciendo manifestaciones clínicas variables como oliguria, cambios en la coloración de

la orina, edemas, disnea, Hipertensión Arterial (HTA), hipoglicemia, síntomas urémicos (náuseas, vómito, epigastralgia, prurito, insomnio, inatención, encefalopatía, neuropatía, pericarditis, sangrado), trastornos hidroelectrolíticos y/o ácido base (Nieto,2018).

Es importante tener en cuenta que cuando ya se evidencia elevación de la creatinina, el proceso de daño renal está avanzado y tiene implicaciones graves en morbilidad y mortalidad. Por ejemplo, un aumento de la creatinina 1.5 veces el valor basal, corresponde a una pérdida aproximada del 40 % del filtrado glomerular; 2 veces un 60 % y 3 veces un 80 %. Lamentablemente creatinina, es un marcador tardío, por lo que cuando se documenta la elevación, el proceso ya lleva 24 a 48 horas de evolución. Es por esto que en la última década tanto en medicina veterinaria como medicina humana se han investigado extensamente nuevos marcadores de daño renal que identifican más tempranamente IRA, incluso desde las primeras 6 horas. Entre los biomarcadores más destacados están: cistatina C, lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (NGAL), molécula de daño renal tipo 1 (KIM 1), interleuquina 18 (IL 18), proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 (IGFBP 7), inhibidor tisular de las metaloproteinasas 2 (TIMP-2), siendo la unión de estos dos últimos conocida como NephroCheck que es de amplio uso en Unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, aún hoy en día la creatinina sigue siendo el marcador de referencia para detectar y clasificar IRA (Nieto, 2018).

A pesar de la disponibilidad de tratamientos y protocolos instaurados en la unidad de cuidados intensivos que buscan disminuir el daño renal, IRA tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad es por esto que el reconocimiento temprano y la intervención oportuna es una necesidad fundamental para tratar efectivamente a los perros con IRA y de este modo mejorar la expectativa de vida de estos pacientes, ya que, a diferencia con ERC, IRA es reversible. El reconocimiento temprano de IRA es importante, ya que la terapia es potencialmente más eficaz si se instaura de manera temprana en el curso de la enfermedad. (Bruchim, *et al.*,2017). Hay diversos factores que influyen en el pronóstico, por ejemplo, tiene un mejor pronóstico una IRA poliúrica que oligúrica, sin embargo, el principal factor pronóstico lo determina la magnitud del daño, el origen del daño y la detección precoz.

2.1.3. Etiología de la injuria renal aguda.

Identificar la causa de IRA es fundamental para comenzar a tratar tempranamente la patología e intentar mejorar el pronóstico. Clásicamente las diferentes etiologías se han dividido en causas prerenales (50 %), renales (45 %) y postrenales (5%) lo cual puede determinarse en la mayoría de los casos por medio de la evaluación clínica (Nieto,2018).

De este modo IRA puede aparecer en distintas situaciones clínicas las que pueden clasificarse en tres grandes categorías, IRA prerrenal implica que la perfusión renal está reducida por debajo de un nivel crítico que compromete la tasa de filtración glomerular. IRA postrenal, es producida cuando existe un obstáculo que impide la excreción al exterior de la orina ya constituida. Finalmente, IRA renal ocurre como consecuencia de lesiones intrínsecas del propio parénquima renal o de sus vasos. La IRA prerrenal o azotemia prerrenal se produce en situaciones de hipotensión, hipovolemia o aumento de la resistencia vascular renal. Representando una alteración funcional de la tasa de filtración glomerular (TFG), que es completamente reversible sin consecuencias morfológicas para el parénquima renal, las hemorragias agudas o la reducción del líquido extracelular por procesos patológicos digestivos, cutáneos o renales son las causas más frecuentes de esta injuria. A veces quedan atrapadas importantes colecciones líquidas en cavidades serosas, en zonas de fractura o de lesiones de tejidos blandos, la disminución de la presión oncótica por hipoalbuminemia favorece el desarrollo rápido de edema y la reducción del volumen intravascular, la disminución del gasto cardiaco o la pérdida de capacidad de adaptación del lecho vascular al volumen circulante también pueden comprometer el flujo y las perfusiones renales. En estos casos, el riñón suele mantener su capacidad de concentración urinaria y es habitual encontrar orinas con densidad específica $> 1,030$ en perros .Si la capacidad de concentrar la orina está impedida por otros procesos tales como hiperadrenocorticismo, hipoadrenocorticismo, piometra, enfermedad hepática o uso de diuréticos, entonces la distinción entre azotemia prerrenal y azotemia renal puede ser más dificultosa y en estos casos otros índices urinarios, como por ejemplo la determinación de la excreción fraccionaria de sodio filtrado, puede ser útil en el diagnóstico diferencial. IRA postrenal o azotemia postrenal se produce por una interrupción de las vías urinarias, que impide la salida al exterior de la orina compuesta por los riñones. Entre ellas las causas más frecuentes son la obstrucción parcial o completa de la uretra o vejiga por urolitos, tapones mucosos, coágulos de sangre o lesiones tumorales intra o extraluminales. La obstrucción prolongada del flujo de salida de orina puede evolucionar hacia lesiones

morfológicas del parénquima renal y provocar una IRA intrínseca. IRA intrínseca o IRA renal se produce por una lesión del parénquima renal o el de sus vasos dependiendo de la estructura renal fundamentalmente afectada se distinguen: lesiones vasculares (de grandes o pequeños vasos), glomerulares, tubulares o intersticiales. Esta clasificación anatómica es arbitraria debido a las múltiples interacciones entre estas estructuras. La necrosis tubular aguda (NTA) representa alrededor del 70% de los casos de IRA renal. La NTA se produce por dos mecanismos principales: isquemia renal (nefrosis isquémica) y la lesión tóxica directa (nefrosis tóxica) tanto por sustancias exógenas o endógenas. Las lesiones glomerulares e intersticiales suelen estar provocadas por agentes infecciosos (pielonefritis, leptospirosis) o enfermedades inmunomediadas (lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis aguda). Utilizando una clasificación etiológica distinguiríamos las nefropatías primarias (pielonefritis, nefrosis tóxica) y las enfermedades sistémicas con manifestaciones renales (pancreatitis, nefrosis isquémica, infecciones, sepsis, coagulación intravascular diseminada, CID) que además de provocar IRA también afectarían a varios sistemas anatómicos. cualquier trastorno hemodinámico que cause una IRA prerrenal (hipotensión, hipovolemia, colapso circulatorio, vasoconstricción renal intensa), si se prolonga en el tiempo puede producir una NTA. La isquemia renal también puede desarrollarse después de una trombosis arterial renal, trombosis sépticas o CID. Las causas nefrotóxicas son la principal etiología de IRA en los caninos. Entre las causas nefrotóxicas exógenas hay que destacar algunas sustancias terapéuticas, como antibióticos (aminoglucósidos), antiinflamatorios no esteroideos (AINES), contrastes radiológicos y fármacos antitumorales, y sustancias no terapéuticas como metales pesados, compuestos orgánicos y sustancias diversas como las uvas, las plantas liliáceas, veneno de serpientes, etc. Entre los tóxicos renales endógenos cabe mencionar, entre otros, hemoglobina, mioglobina e hipercalcemia (Cortadellas,2010).

2.1.3.1. De este modo podemos resumir las causas de IRA como: IRA prerrenal

- Bajo gasto cardíaco: insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas.
- Reducción de la volemia: hemorragias, pérdidas digestivas, renales o cutáneas.
- Redistribución de líquido extracelular: hipoalbuminemia, traumatismos.
- Vasodilatación periférica: sepsis.

IRA postrenal

- Lesiones ureterales: cálculos, coágulos, ligaduras accidentales quirúrgicas, roturas ureterales.
- Lesiones vesicales: rotura vesical, tumores vesicales, tumores vesiculoprostáticos.
- Lesiones uretrales: traumatismos, tapones uretrales, cálculos uretrales, tumores uretrales intrínsecos, intramurales y extrínsecos.

IRA renal intrínseca, Isquemia renal:

- Evolución de la azotemia prerrenal, vasculopatía renal (trombosis, estenosis).
- Nefrotoxicidad: toxinas endógenas, toxinas exógenas.
- Nefropatías primarias: pielonefritis, leptospirosis, glomerulonefritis aguda, IES, linfoma renal.
- Enfermedades sistémicas con manifestaciones renales: pancreatitis, babesiosis, enfermedad de Lyme, leishmaniosis, endocarditis bacteriana, sepsis, CID, hipertensión maligna, PIF, síndrome hepatorenal.

(Cortadellas Óscar,2010)

2.1.4 Fisiopatología

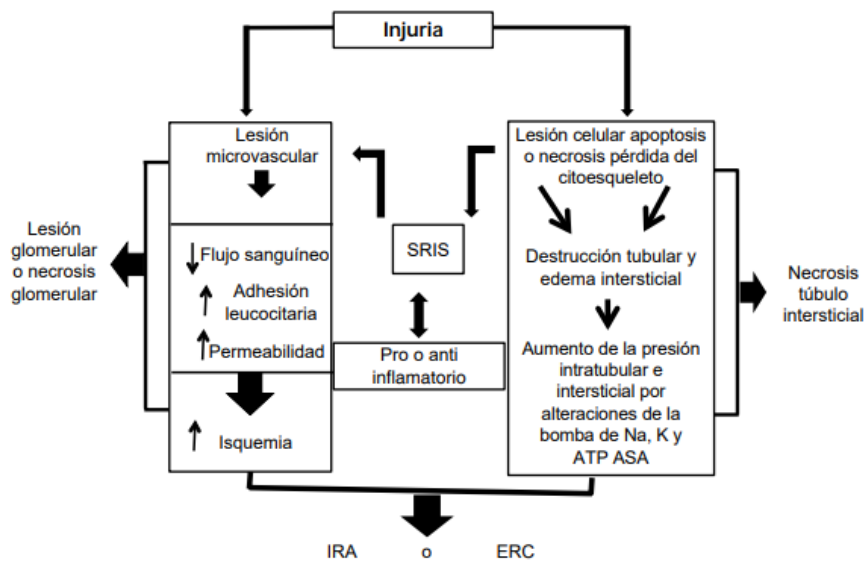
La disminución de la función renal que se produce con IRA es multifactorial, incluyendo la disminución del flujo sanguíneo intrarrenal (RBF) y daño celular. La isquemia a su vez provoca una rápida degradación del trifosfato de adenosina intracelular (ATP) a difosfato de adenosina y monofosfato de adenosina (AMP). El AMP puede degradarse aún más a otros nucleótidos de adenina que se difunden fuera de las células, evitando la resíntesis de ATP. La disminución de ATP intracelular conduce a varios cambios metabólicos y estructurales dentro de las células tubulares renales provocando un aumento del calcio intracelular, que puede activar proteasas y fosfolipasas, con daño celular posterior. Pudiendo resultar en una disminución de la actividad de $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATPasa}$, que puede alterar el gradiente de concentración intracelular. Esto puede dar como resultado el movimiento del agua hacia la célula y la inflamación de la célula, lo que puede contribuir a una obstrucción tubular. La descomposición de otras sustancias puede resultar en la generación de peróxido de hidrógeno y superóxido. La isquemia obtenida induce la producción de óxido nítrico mediado por un aumento de actividad del óxido nítrico sintasa en las células

tubulares renales, el óxido nítrico (NO) puede reaccionar con el superóxido para formar peroxinitrito, que a su vez puede oxidar directamente moléculas, como los lípidos y sulfhidrilos. Como consecuencia los peroxinitrito creados pueden inhibir la unión de la matriz celular tubular renal, lo que retrasa la recuperación de la regeneración epitelial de la membrana tubular. Además, las células pierden su polaridad, lo que resulta en un tráfico de soluto alterado, la Na⁺K⁺-ATPasa se disocia desde su ubicación normal en la membrana plasmática basolateral (donde se encuentra anclado por el citoesqueleto de actina) y se redistribuye a la membrana celular apical. Esto altera el manejo del sodio tubular proximal y da como resultado un aumento de la fracción de sodio filtrado que llega a la macula densa, lo que activa la retroalimentación glomérulo tubular y consecuentemente el sistema renina angiotensina aldosterona. La vasoconstricción arteriolar aferente resultante como consecuencia de la retroalimentación tubuloglomerular conduce a una disminución de la tasa filtración glomerular (TFG). La integridad de las uniones estrechas se pierde, afectando el transporte paracelular y permeabilidad celular. Con isquemia, hay redistribución de la membrana de la célula tubular basal a la apical. Esto resulta en pérdida de anclaje de células tubulares a la membrana basal y descamación celular (Ross,2011).

La expresión de los receptores de integrina, glicoproteínas heterodiméricas que median la adhesión célula-célula, puede dar lugar a la acumulación de células descamadas y adherencia a la membrana celular apical de células tubulares intactas, contribuyendo a la obstrucción tubular. Por otra parte, la respuesta inflamatoria desempeña un papel importante en IRA. La liberación de mediadores inflamatorios juega un importante rol en la isquemia renal. Los neutrófilos se adhieren a las células endoteliales, mediadas, al menos en parte, por moléculas de adhesión como la P-selectina y la molécula I de adhesión intracelular Molécula. Estas migran hacia el intersticio, lo que produce cambios en la permeabilidad vascular e integridad de las células tubulares endoteliales y renales. Además, la acumulación de neutrófilos junto con plaquetas y glóbulos rojos generan taponamiento capilar favoreciendo el desarrollo de isquemia. A su vez, los neutrófilos liberan proteasas y citoquinas, exagerando la respuesta inflamatoria (Ross,2011).

La apoptosis usualmente ocurre sin incitar una lesión tisular o inflamación. En IRA hay necrosis tubular como resultado de la isquemia y la injuria tóxica, como demuestra el siguiente esquema.

Figura 1. Esquema de la fisiopatología lógica de la IRA.



(Díaz de León-Ponce, *et al*, 2017)

Pareciera que injurias menos severas pueden resultar en apoptosis. Es así como apoptosis puede ocurrir como resultado de algunas endotoxinas, gentamicina y ciclosporina. La administración de dosis más bajas de cisplatino causa apoptosis, mientras que dosis más altas dan como resultado necrosis. Una segunda ola de apoptosis de células tubulares parece ocurrir durante la fase de recuperación de la insuficiencia renal aguda, que puede jugar una parte importante en el proceso de remodelación de los túbulos al limitar la proliferación de la regeneración (Ross,2011).

2.1.5. Diagnóstico de la Injuria renal aguda (IRA)

El diagnóstico consta en realizar pruebas de laboratorio (perfil bioquímico, hemograma, uroanálisis) donde un aumento de 0,3 mg/dL sobre el nivel basal de creatinina dentro de 48 hrs u oliguria persistente por más de 6 hrs es diagnóstico de IRA. Además de esto se debe tomar en consideración el estado clínico del paciente, ya que estos al padecer una injuria renal aguda van a presentar algunos signos asociados como anorexia, depresión,

hipotermia, deshidratación con oliguria o poliuria, hasta el síndrome urémico con vómitos, diarrea, hematemesis, melena y signos neurológicos.

El examen físico del paciente que cursa con IRA debe incluir una estimación clínica de la hidratación, evaluación del estado cardiovascular, evaluación del dolor renal y abdominal que suelen ser frecuente, y medición de la presión arterial que suele estar aumentada si la patología está en una etapa grave ya que existen múltiples mecanismos que conducen al desarrollo de la hipertensión renal, incluida la retención de sodio, la activación del sistema renina-angiotensina y estimulación nerviosa simpática (Syme,2011). El uso de ultrasonido está indicado para la valoración del tamaño, arquitectura renal y presencia de urolitos. Las radiografías abdominales permitirán la evaluación del tamaño renal (longitud normal medida en el ventrodorsal la vista es de 2,5 a 3,5 veces la longitud de la segunda vértebra lumbar en caninos) identificación de urolitos radiopacos y evaluación de la cantidad de orina en la vejiga. Al realizarse una radiografía, permitirá verificar mediciones más precisas de tamaño renal, en cambio la ecografía permite la determinación de la ecogenicidad del parénquima e identificación de quistes o masas en los riñones. Los análisis de laboratorio deben incluir hemograma completo, perfil bioquímico y además se debe evaluar el estado ácido-base. Otro examen de importancia clínica es el análisis y cultivo de orina, en se debe identificar si existe presencia de leucocitos en el sedimento, ya que nos puede dar indicios de una causa infecciosa de IRA. El nitrógeno ureico en sangre (NUS) y creatinina, suelen estar elevados, aunque no debe descartarse IRA si es que no hay azotemia. La concentración de sodio puede ser baja, normal o alta dependiendo del estado de la enfermedad, grado de vómitos y/o diarrea. El paciente puede cursar con hiperpotasemia, la que se produce principalmente en pacientes que se encuentran en la fase oligúrica o anúrica de IRA.

Animales con azotemia prerrenal, retiene sodio y cloruro, pero pueden mantener una adecuada excreción de creatinina. Pacientes que cursan con IRA presentan un aumento de los niveles urinarios de sodio y cloruro con compromiso de la excreción de creatinina. Además, puede observarse glucosuria leve a moderada con daño tubular agudo. Hematuria microscópica puede ocurrir con daño glomerular o tubular. El nivel de pH de la orina es generalmente ácido, aunque puede ser alcalina en presencia de alguna bacteria urinaria ureasa positivo. El sedimento de orina debe ser examinado cuidadosamente para detectar la presencia de cilindros, glóbulos blancos, bacterias y cristales.

IRA puede tener causas multifactoriales pero la terapia suele ser bastante similar independiente de su etiología, por lo que la biopsia renal está indicada solo cuando los

resultados cambiarían la terapia o el pronóstico, y se debe considerar si el beneficio de este procedimiento es mayor a los riesgos que enfrenta una biopsia. Esta debe ser realizada bajo anestesia general, y aunque las biopsias obtenidas mediante laparoscopia o laparotomía pueden ser buenas opciones, la biopsia realizadas a través de punción percutánea con guía ecográfica se prefiere con mayor frecuencia, ya que es menos invasiva y se obtienen buenos resultados. Además, se pueden realizar aspirados con aguja fina, pero esto es útil solo cuando se sospecha de linfosarcoma, y se debe considerar que pueden existir falsos negativos incluso en presencia de malignidad (Ross,2011).

La mayoría de las veces la IRA puede cursar de forma subclínica sin ser detectada, sin embargo cualquiera de las funciones de los riñones se pueden ver comprometidas en mayor o menor grado, produciendo manifestaciones clínicas variables como oliguria, cambios en la coloración de la orina, edemas, disnea, Hipertensión Arterial (HTA), hipoglicemia, síntomas urémicos (náuseas, vómito, epigastralgia, prurito, insomnio, desorientación, encefalopatía, neuropatía, pericarditis, sangrado), trastornos hidroelectrolíticos y/o ácido base. Estas manifestaciones pueden sumarse o sobreponerse a las producidas por la enfermedad de base que está ocasionando la IRA lo que a veces pueden confundir el diagnóstico; esto se vuelve además un círculo vicioso donde el compromiso multisistémico deteriora más la función renal y viceversa, aumentando la morbimortalidad. Es importante tener en cuenta que cuando ya se evidencia elevación de la creatinina, el proceso de daño renal está avanzado y tiene implicaciones graves en morbimortalidad. Lo que dificultan aún más el diagnóstico, ya que es un marcador tardío, por lo que cuando se documenta la elevación, el proceso ya lleva 24 a 48 horas de evolución.

La Injuria renal aguda tiene un mal pronóstico, las tasas de mortalidad asociadas con la IRA son de 50 a 60% en los animales de compañía, y muchas muertes ocurren poco después del diagnóstico. Los factores clave en la alta tasa de mortalidad asociada con la IRA son probablemente la detección tardía de esta condición debido a pruebas de diagnóstico insensibles, la sutileza de los signos iniciales que retrasan la presentación a un veterinario y la rápida progresión de la injuria renal asociada con nefrotoxinas como etilenglicol o lirios (Cobrin *et al.*, 2013).

2.2 Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) implica una pérdida de tejido renal funcional sostenido por al menos 3 meses, generalmente es una enfermedad progresiva y que no tiene cura. Habitualmente se pueden observar cambios dramáticos en la estructura renal, aunque los cambios estructurales y funcionales en el riñón están apenas correlacionados. La ERC a menudo está presente durante muchos meses o años antes de que se vuelva clínicamente aparente.

ERC es una de las patologías renales más frecuentes en caninos. Los riñones de perros con ERC se caracterizan por una reducción permanente en el número de nefronas funcionales, perdiendo estructura, fisiológica y función. En la mayoría de los casos, la ERC es una enfermedad irreversible y progresiva. Una vez que un paciente es diagnosticado con ERC, generalmente se puede esperar que la afección sea una afección de por vida, incluso con tratamiento. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser aún más complicado si presentan etiología prerrenal concurrente y componentes postrenal o enfermedades renales activas que pueden ser reversible. Después de corregir enfermedades primarias reversibles y/ o componentes prerrenales o postrenales de la disfunción renal, no debe esperarse una mejoría de la función renal. Porque los cambios compensatorios y adaptativos para mantener la función renal ya han ocurrido en gran medida perpetuando aún más la patología. En la mayoría de los pacientes, existe una lenta y progresiva disminución de la función renal (Bartges y Polzin, 2011).

Hasta ahora el tratamiento convencional no puede corregir las lesiones renales irreversibles existentes de la ERC, las consecuencias clínicas y bioquímicas de la función renal reducida a menudo puede ser mejorada con terapia de apoyo y sintomática. además, el curso espontáneo progresivo de la ERC puede ser lento por intervención terapéutica. Aunque frecuentemente se considera una enfermedad de animales gerontes, la ERC ocurre con una frecuencia variable en perros de todas las edades. A pesar de que la enfermedad renal crónica es de baja prevalencia en animales menores de 3 años, esta enfermedad puede afectar a esta población sobre todo frente a afecciones congénitas como la displasia renal. Una estimación de la incidencia de la ERC en la población general de perros es de 0.5 a 1.5% (Brown *et al.* 2007). Existe una prevalencia importante de ERC en perros jóvenes debido a la aparición de enfermedad renal congénita, sin embargo, La mayor prevalencia es en perros geriátricos. En el Centro Médico Veterinario de la Universidad de Minnesota,

hablan del 10% de los perros mayores de 15 años son diagnosticado con ERC. Los pacientes con ERC a menudo sobreviven durante muchos meses hasta años.

Algunas razas de perros están asociadas a ERC hereditaria. Pero no existe una clara predisposición racial o sexual para la ERC no hereditaria en caninos (Brown,2015).

La enfermedad renal crónica (ERC) es una causa común de mortalidad en perros. Los métodos de diagnóstico no invasivos a menudo carecen de sensibilidad, especificidad, o ambos para la detección temprana de la enfermedad o para la identificación de algún proceso patológico subyacente.

Los animales que padecen ERC componen una parte importante de pacientes en las clínicas veterinarias. La esperanza de vida de estos pacientes, como su calidad de vida es baja, pero mejorando el conocimiento, las modalidades y protocolos de tratamiento, se puede esperar un aumento considerable en la calidad de vida si se invierte el suficiente tiempo y atención a estos pacientes (Meyer,2004).

2.2.1 Etiología de la Enfermedad renal crónica

En última instancia, la ERC resulta de la pérdida de nefronas funcionales; sin embargo, el proceso de enfermedad específico responsable de esta pérdida funcional generalmente no se puede determinar debido al desarrollo de cambios crónicos y adaptaciones compensatorias que se han producido en los riñones de los pacientes con ERC. Por lo que el diagnóstico temprano puede fomentar una mejor comprensión de las etiologías de la ERC. (Polzin,2013)

Las causas subyacentes de la ERC son variadas e incluyen causas congénitas o etiologías adquiridas; A menudo, las causas desencadenantes de la ERC son desconocidos. Las enfermedades renales congénitas están presentes al nacer, aunque las consecuencias estructurales o funcionales de la enfermedad puede no ser evidente hasta años después. Algunas razas comúnmente afectadas con displasia renal son: Lhasa Apso, Shih Tzu, caniche estándar); amiloidosis renal (Shar Pei); glomerulopatías primarias (samoyedo, cocker spaniel inglés, toro Terrier, Dálmata); enfermedad poliquística del riñón (toro Terrier, Cairn Terrier, West Highland White Terrier); glomerulonefritis (Terrier de trigo blando-revestido, perro montaña de Bernese) y otras enfermedades diversas y específicas de la raza, tales como el síndrome de Fanconi en Basenjis (Fernández-del Palacio, 2014). No

todas estas enfermedades renales necesariamente resultarán en ERC, sin embargo, la mayoría de estas enfermedades son progresivas y en última instancia fatales. La progresión de la enfermedad es variable entre enfermedades y entre individuos.

También existen causas adquiridas, que pueden potencialmente iniciar ERC en perros. Un ejemplo son las drogas nefrotóxicas o medicamentos que incluyen aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos medicamentos (AINE), sulfonamidas, medicamentos de quimioterapia, y etilenglicol que pueden iniciar con IRA, y que finalmente progrese hasta llegar a ERC, si es que hubo una recuperación incompleta de ésta. Las enfermedades infecciosas también se incluyen dentro de las principales causas de ERC, ya que el adenovirus canino-1, brucelosis, erlichiosis, bartonelosis, pueden causar pielonefritis bacteriana.

2.2.2 Fisiopatología de ERC

La enfermedad renal puede afectar tanto a glomérulos, túbulos, como a tejido intersticial. El riñón posee limitadas formas de responder a la injuria, las que causan daño y prolonga la injuria renal. Además, promueve la Infiltración de células inflamatorias y producción de citoquinas profibróticas. La activación de fibroblastos resulta en la producción y depósito de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular. Sumado a lo anterior hay desarrollo de hipoxia, debido al aumento de células inflamatorias en el espacio intersticial y desarrollo de microaneurismas que fomentan la formación de trombos en los capilares peritubulares, además hay un aumento de estrés oxidativo, lo que también juega un rol importante en la patogenia de la ERC.

Numerosa evidencia demuestra que la progresión de la enfermedad renal después del daño inicial es consecuencia de un ciclo de "auto perpetuación", debido a los mecanismos compensatorios orientados a sostener la función renal, lo que da cuenta de su carácter irreversible. De este modo la enfermedad progresa paulatinamente comprometiendo las nefronas que aún se mantienen intactas. Los mecanismos compensatorios conducen a hipertensión intraglomerular e hiperfiltración glomerular con el objetivo de mantener una adecuada tasa de filtración glomerular. De este modo en las primeras etapas de la enfermedad, el número disminuido de nefronas se compensa con hipertrofia e hiperplasia de las nefronas restantes aumentando la capacidad funcional de las nefronas individuales,

pero acortando su vida. Esto significa que gradualmente existirá una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG). De este modo en etapas iniciales no habrá manifestación clínica de la ERC presente, a menos que exista una pérdida de al menos un 75% del tejido funcional (Bird, 2015).

2.2.3 Diagnóstico de Enfermedad renal crónica (ERC)

La enfermedad renal crónica (ERC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en perros. La prevalencia de ERC aumenta con la edad, con el 15% de los perros mayores de 10 años. El diagnóstico precoz puede permitir una intervención terapéutica que evite progresión y mayor daño renal. Sin embargo, sólo una disminución del 75% de la masa funcional renal se detectará por pruebas de diagnóstico rutinarias, tales como nitrógeno ureico en sangre (NUS) y concentraciones de creatinina sérica (Crs) (Meyer,2010).

La ERC progresa desde un estadio inicial no azotémico hasta un estadio terminal con síndrome urémico que finaliza con la muerte y/o eutanasia del paciente. En algunos casos, esta progresión ocurre muy rápidamente (pocas semanas), mientras que, en otros, la función renal se mantiene estable durante periodos de tiempo más largos y la enfermedad progresa a lo largo de varios años. También es posible que la función renal se mantenga estable de modo indefinido y los animales afectados fallezcan por otras causas. En cualquier caso y como la supervivencia del paciente está relacionada con la precocidad del diagnóstico, resulta fundamental realizar un diagnóstico precoz de la ERC. La evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de ERC incluye diversas etapas. Inicialmente se trata de detectar la existencia de enfermedad, realizando una detallada anamnesis en busca de antecedentes clínicos que sugieran enfermedad renal, tales como poliuria, polidipsia, pérdida de masa muscular o apetito selectivo, luego se debe realizar una evaluación de la función renal midiendo creatinina y densidad urinaria. Los resultados de la analítica sanguínea y urinaria confirman una insuficiencia renal cuando se observan elevados niveles de creatinina junto con una disminución de la densidad urinaria la que debe ser menor a 1030 en caninos, sin embargo, pacientes en estadio 1, no presentan elevaciones de creatinina sanguínea, lo que dificulta aún más el diagnóstico. Otros hallazgos que se pueden encontrar en los exámenes sanguíneos que se asocian a enfermedad renal son hiperfosfatemias, acidosis metabólica de leve a intensa, hipopotasemia o hiperpotasemia, hipocalcemia o hipercalcemia, anemia, hiperlipidemia, Y proteinuria. Todos estos hallazgos no están necesariamente presentes en el mismo paciente. Una vez confirmada la existencia

de una ERC debe realizarse una evaluación complementaria, con el objeto de determinar la severidad y verificar la existencia de alteraciones asociadas y comorbilidades que pueden estar presentes en el paciente con ERC (anemia, infecciones urinarias, hipertensión arterial, urolitiasis, etc.) y cuyo manejo adecuado mejorará la calidad de vida y aumentará la supervivencia de estos animales (Cortadellas,2012).

Una evaluación adecuada permitirá detectar complicaciones relacionadas con la ERC (proteinuria, anemia, hipopotasemia, hiperfosfatemia entre otros) y condiciones comórbidas (infecciones del tracto urinario, enfermedad articular degenerativa, enfermedad cardíaca, urolitiasis, etc.) que pueden estar presentes en estos pacientes y cuyo manejo adecuado mejorará la calidad de vida y aumentará su supervivencia. Una vez completada dicha evaluación, la severidad de la ERC se establece en función de los criterios de la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) este sistema de clasificación distingue varios estadios de ERC según la concentración de creatinina en ayunas, medida al menos en dos ocasiones en un animal hemodinámicamente estable. Siempre deben descartarse otras causas de elevación en la concentración de creatinina (fallo renal agudo, azotemia prerrenal o postrenal). Una vez que un animal ha sido incluido en un estadio, debe subclasificarse atendiendo a la severidad de la proteinuria según la relación proteína /creatinina (UPC) y a su presión arterial, A su vez la presencia de proteinuria en enfermos renales crónicos nos permite establecer pronóstico, donde pacientes con mayor proteinuria tendrán un peor pronóstico. El diagnóstico de los animales en estadios I y II no resulta fácil porque en muchos casos no están presentes los signos clínicos “clásicos” de ERC salvo por la presencia de poliuria/polidipsia que, a veces y según el entorno en que viva el animal, puede pasar desapercibida. Los pacientes proteinúricos pueden ser completamente asintomáticos o bien presentar un cuadro clínico muy variable a medida que se agrava la enfermedad van apareciendo los síntomas típicos del proceso y las manifestaciones urémicas. En cualquier caso, es importante realizar un protocolo diagnóstico adecuado (Cortadellas,2010).

Otros hallazgos que nos permiten clasificar al paciente como enfermo renal crónico y a su vez establecer pronóstico son cambios de la arquitectura renal. De este modo riñones pequeños, irregulares y con poca diferenciación corticomedular se asocian a enfermedad renal crónica. Sin embargo, estos hallazgos en algunas ocasiones no nos permiten diferenciar con claridad a enfermos renales crónicos de agudos ya que pueden compartir algunos hallazgos. En estos casos para diferenciar estas 2 entidades patológicas se requiere recurrir a antecedentes anamnesicos los que pueden ser altamente subjetivos.

2.2.4. Estadificación de IRA Y ERC, basada en la concentración de creatinina sanguínea.

La Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) produjo un reconocido conjunto de pautas diseñadas para ayudar a clasificar la enfermedad renal, instaurar tratamiento y evaluar la progresión de la enfermedad en perros. La estadificación IRIS se basa en los valores de creatinina sérica, los que deben ser tomados en al menos en dos ocasiones para asegurar su correcta clasificación. Además, se consideran valores de presión arterial sistólica y proteinuria para establecer subestadios. Este sistema toma en cuenta el hecho de que una enfermedad renal significativa puede estar presente en ausencia de azotemia, además el límite superior establecido para creatinina suele ser más bajo que los valores usados por la mayoría de los laboratorios comerciales. Esto permite una detección más temprana de la enfermedad renal. La subestadificación se basa en la presencia y la gravedad de la proteinuria y presencia y grado de hipertensión, ambos pueden ocurrir en animales con cualquier etapa de enfermedad renal. La estadificación IRIS proporciona al clínico un marco para basar el tratamiento, ofrece recomendaciones, da parámetros para evaluar la progresión de la enfermedad y la eficacia de terapias renoprotectoras.

3.1 Clasificación IRIS de la Injuria renal aguda (IRA)

El sistema de estadificación IRIS se desarrolló como un esquema de consenso para promover un reconocimiento temprano de la ERC en animales, mejorar y promover la comprensión fisiopatológica de la enfermedad y facilitar su evaluación, manejo racional, y determinar la severidad de IRA en perros. A diferencia de la estadificación IRIS para ERC, la clasificación de IRA no implicaría que la enfermedad renal esté estable, por el contrario, el grado de azotemia representa un momento en el curso de la enfermedad y se prevé que cambie a medida que la condición empeora, mejore o se estabilice y curse una ERC. Como se ilustra en la siguiente tabla, la clasificación IRIS para IRA propuesto para perros se basa en el valor de creatinina sérica, la formación de orina y el requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR). De este modo esta clasificación pretende facilitar la clasificación clínica del paciente, facilitando la toma de decisiones terapéuticas. Además, el esquema de clasificación IRIS está destinado a ayudar a establecer pronósticos adecuados para los pacientes con IRA.

Tabla1. Estadificación IRIS, para IRA

| IRA Grado | Creatinina sanguínea | Descripción clínica |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Grado I | <1.6 mg/dl (<140 µmol/l) | Normoazotemia: a) Documentar IRA: historial, clínica, laboratorio o evidencia de imágenes clínicas de IRA Oliguria/anuria, volumen y/o un b) incremento progresivo no azotémico en sangre creatinina >0.3mg/dl (>26.4 µmol/l) dentro de las 48hrs. c) Oliguria medida (<1ml/kg/h) o anuria más de 6h. |
| Grado II | 1.7-2.5 mg/dl (141-220 µmol/l) | IRA leve a. IRA documentado, azotemia estática o progresiva. b. Azotemia progresiva: aumento de creatinina sanguínea;3mg/dl (>26.4 µmol/l) dentro de 48h o con capacidad a respuesta de volumen. c. Oliguria medida (>1ml/kg) o anuria más de 6h. |
| Grado III | 2.6-5.0 mg/dl (221-439 µmol/l) | IRA Moderada a severa |
| Grado IV | 5.1-10.0mg/dl 440-880 µmol/l | IRA documentado, severo con crecientes de azotemia e insuficiencia renal funcional |
| Grado V | >10.0 mg/dl (>880 µmol/l) | |

(International Renal Interest Society, 2016)

La clasificación IRIS para IRA proporciona un instrumento para la identificación, y estadificación terapéutica. Es así como al evaluar los resultados de IRA en pacientes caninos que son reconocidos y manejados en estadios IRIS, IRA grado I y II, pueden recuperar una adecuada función renal en un plazo de dos a cinco días, evitando una azotemia potencialmente mortal y trastornos electrolíticos severos. Generalmente en estos estadios el paciente solo necesita terapia de soporte breves. Aquellos con una presentación de mayor grado, o cuyo grado progresa durante la hospitalización, llegando a requerir semanas de terapias de soporte antes del inicio de la reparación renal. Animales con estadios IRIS IRA grado IV o V, pueden fallecer dentro de cinco a diez días a pesar de realizar un apropiado tratamiento al menos que sea compatible con terapia de reemplazo renal por un tiempo indefinido.

3.2 Clasificación IRIS para la enfermedad renal crónica (ERC)

La enfermedad renal crónica (ERC) se diagnostica a partir de la evaluación de toda la información clínica y diagnóstica de un paciente estable. IRIS sigue recomendando la clasificación basada en los valores de creatinina sérica, para diagnosticar y estadificar la ERC.

Una vez completada la evaluación del paciente, la severidad de la ERC se determina en base a los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS). Este sistema de clasificación distingue 4 estadios de ERC según la concentración de creatinina, medida al menos en 2 ocasiones en un animal en ayunas y hemodinámicamente estable. Deben descartarse otras causas de elevaciones en la creatinina (fallo renal agudo, azotemia prerenal o postrenal). Una vez que un paciente ha sido incluido en un estadio, debe subclasificarse atendiendo a la severidad de la proteinuria según el UPC y a su presión arterial.

3.2.1. Subestadificación por proteinuria.

El objetivo principal de esta subestadificación es identificar presencia de proteinuria renal habiendo descartado causas pre y post renales. Su evaluación requiere de pruebas específicas, no recomendándose el uso de tiras reactivas estándar de orina para su clasificación ya que arrojan bastante falsos negativos. La prueba que mide relación proteína/creatinina en orina (UP/C) deberá ser utilizada en todos los casos, inclusive en aquellos casos que exista evidencia de inflamación o hemorragia del tracto urinario y que la medición rutinaria de proteínas plasmáticas haya descartado disproteinemia. Idealmente, la estadificación debería realizarse en base a por lo menos dos muestras de orina recolectadas en un período de por lo menos dos semanas.

3.2.2. Subestadificación por presión arterial.

La subestadificación por presión arterial es más compleja ya que estas mediciones están sujetas al nivel de estrés que pueden estar sometidos los pacientes al momento del examen. Por este motivo IRIS recomienda que los pacientes deberían estar aclimatizados a las condiciones de medición y deberían tomarse múltiples mediciones (al menos 5).

La clasificación final debería basarse en múltiples mediciones de presión sistólica, preferiblemente hechas en las visitas repetidas de los pacientes a la clínica en días

separados, pero es aceptable si durante la misma visita se hacen determinaciones separadas por lo menos de dos horas. Los pacientes son subestadificados por la presión sistólica de acuerdo al grado de riesgo de daño y daño sobre el órgano blanco como se evidencia en la tabla2. la estadificación y subestadificación IRIS del paciente nefrópata crónico.

Tabla2. Estadificación IRIS para ERC

| Estadio | Creatinina | Características más importantes |
|---|---------------------------------|--|
| I | 1,4mg/dL | Animales no azotémicos. Debe haber otras evidencias de enfermedad renal: pérdida de la capacidad de concentrar la orina sin causa extrarenal demostrable, proteinuria renal persistente, anomalías detectadas mediante técnicas de diagnóstico por imagen o biopsia renal. Signos clínicos "clásicos" de ERC generalmente ausentes, salvo PU/PD en algún caso. Puede haber signos relacionados con proteinuria masiva y/o hipertensión arterial sistémica. |
| II | 1.4-2mg/dL | Azotemia leve. Signos clínicos de ERC presentes/ausentes. Puede haber signos clínicos relacionados con proteinuria masiva y/o HAS. |
| II | 2.1-5mg/dL | Azotemia moderada. Presencia de signos clínicos relacionados con la pérdida de función renal |
| III | >5mg/dL | Azotemia severa. Presencia de signos clínicos relacionados con la pérdida de función renal y de manifestaciones extrarrenales de la enfermedad |
| Subclasificación según ratio proteína/creatinina en orina (UPC) | | |
| No proteinúrico | | UPC <0.2 |
| Proteinúrico dudoso | | UPC 0.2-0.5 |
| Proteinúrico | | UPC >0.5 |
| Subclasificación según presión arterial sistólica (PAS)/diastólica (PAD) (mm Hg) (según riesgo de presentar repercusiones sistémicas de hipertensión arterial y evidencia de las mismas) | | |
| Riesgo mínimo | PAS <150 | PAD <95 |
| Riesgo bajo | PAS :150-159 | PAD :95-99 |
| Riesgo moderado | PAS :160-179 | PAD :100-119 |
| Riesgo alto | PAS > 179 | PAD > 119 |
| Con complicaciones | Evidencia de repercusiones. | |
| Sin complicaciones | Sin evidencia de repercusiones. | |
| Riesgo no evaluado | Presión arterial no determinada | |

(International Renal Interest Society, 2016)

4. Creatinina, como biomarcador de enfermedad renal crónica (ERC)

Diversos estudios relatan que la concentración sérica de creatinina (Crs) es un marcador preciso de la función renal, el aumento en su concentración sérica indica el descenso de la

TFG. La concentración sérica de Cr determina el grado de compromiso renal conforme ha sido descrito por la IRIS 2009, dependiendo de la fase el paciente es subestadificado de acuerdo al grado de proteinuria (Martínez,2012).

En la actualidad, la enfermedad renal crónica se diagnostica principalmente a partir de una elevación de la concentración de creatinina sérica (Dahlem, *et al.*, 2017). La creatinina sérica ha sido la prueba estándar de atención para la función renal y la enfermedad renal crónica por cerca de 100 años. La creatinina es un metabolito, producto secundario del metabolismo muscular que es eliminado por filtración renal y sin reabsorción tisular. Suele ser utilizado para medir daño renal puesto que su eliminación es constante, de este modo y frente a un daño renal se producirá un aumento de creatinina plasmática, pero solo si existe una disminución de más del 70% en la tasa de filtración glomerular. Dado el origen de creatinina la función renal se sobrestima en animales caquécticos lo que puede conducir a falsos negativos, por otro lado, pacientes con grandes masas musculares pueden presentar mayores valores de creatinina y, por consiguiente, podemos diagnosticar a pacientes sanos como enfermos renales. Estas particularidades del metabolismo de la creatinina hacen que este marcador sea poco específico y además muy tardío para la detección de daño renal precoz. Además, pueden existir diferencias que dependen del sexo, edad y la raza. Aunque el ultrasonido y otras técnicas de imagen a menudo pueden proporcionar información pronóstica en la enfermedad renal crónica e identificar la causa en la enfermedad renal obstructiva. Existe una capacidad diagnóstica limitada basada en imágenes para detectar injurias agudas.

Las muestras hemolizadas también pueden causar problemas debido a la mayor liberación de los cromógenos no creatininas presentes en sangre. Lipemia y las muestras ictericas pueden interferir con la medición óptica y, por lo tanto, falsamente disminuir los valores de creatinina obtenidos. Se ha demostrado que las concentraciones de drogas clínicamente relevantes (por ejemplo, cefalosporinas, aminoglucósidos, trimetoprima y fenacetida) pueden causar falsos aumentos en los niveles de creatinina. El efecto de estas drogas fue proporcional a la concentración de fármaco sérico. También se ha demostrado que el nivel de creatinina sérica aumenta después de la ingestión de productos cárnicos cocidos en humanos y perros, y que este aumento se produce de forma independiente de la tasa de filtración glomerular (TFG). En perros, las concentraciones séricas de creatinina aumentaron en promedio 0,4 mg / dL y se incrementaron durante varias horas después de la alimentación. La mayoría de las comidas y golosinas para mascotas disponibles

comercialmente contienen carnes cocinadas; por lo tanto, se debe tener cuidado al interpretar el aumento de las concentraciones de creatinina en animales no anémicos.

Existen múltiples procesos biológicos que afectan las concentraciones de creatinina independientes de la función renal, incluido el estado de hidratación, cambios en la secreción tubular, y alteraciones en el transporte. En la deshidratación hipertónica, que conduce a hipernatremia en el compartimento extracelular se produce movimientos de agua desde el compartimento intracelular hacia el extracelular lo que también moviliza creatinina, aumentando los valores plasmáticos. De este modo la deshidratación, por lo tanto, conduce a un aumento de las concentraciones circulantes de creatinina. La creatinina es principalmente eliminada cuando pasa de la sangre a la orina a través del glomérulo. Sin embargo, un porcentaje significativo se secreta a través del túbulo proximal. Hay algunas drogas que pueden influir en los procesos biológicos que a su vez podrían afectar concentraciones de creatinina independientes de la función renal. El corticosteroide altamente prescrito, prednisona, acelera el metabolismo muscular, lo que lleva a un aumento de la concentración de creatinina. También ciertas enfermedades, como la pancreatitis aguda, parecen aumentar inespecíficamente las concentraciones de creatinina, potencialmente causadas por la deshidratación y disminución del flujo sanguíneo renal (azotemia prerenal).

La creatinina es libremente filtrada a través del glomérulo es una sustancia que no es absorbida ni metabolizada por el riñón. Sin embargo, un 10 a 40% de la creatinina urinaria es derivada a partir de la secreción tubular en el túbulo proximal. Por lo tanto, si la tasa de filtración glomerular, la secreción tubular de creatinina, la ingesta de creatina y el tamaño del pool de creatinina en la masa muscular permanecen estables, la concentración sérica de creatinina debería permanecer estable también. Por ende, si la TFG cae un 50%, la excreción de creatinina se reducirá inicialmente, asumiendo que la secreción tubular de creatinina, la dieta y la masa muscular no cambian, la reducción de la TFG llevará a una retención de creatinina y a un aumento de la creatinina sérica hasta que se haya doblado. En pacientes con enfermedad renal leve, un pequeño incremento de la creatinina sérica implicará una importante caída de la TFG, mientras que, en pacientes con enfermedad severa, un gran aumento de creatinina reflejará solo una pequeña reducción de la TFG. En realidad, una reducción de la TFG resulta en un incremento de la secreción tubular de creatinina que enmascara el aumento de la creatinina sérica como se evidencia en la tabla 1.

Por tanto, una reducción del 50% en la TFG no produce una duplicación de la creatinina sérica (Leguizamón,2014).

Figura2. Relación entre la TFG y las concentraciones de creatinina sanguínea.

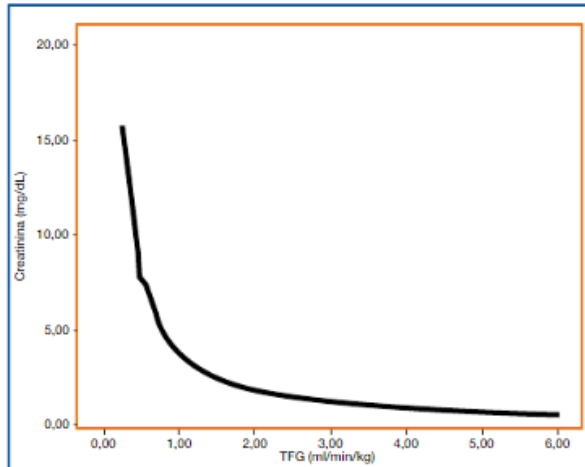


Gráfico que explica la relación entre la TFG (tasa de filtración glomerular) y creatinina. Inicialmente, descensos importantes en la TFG se acompañan de cambios muy leves en la concentración de creatinina; mientras que en animales que ya presentan una reducción muy severa de la TFG, pequeños descensos adicionales de la TFG provocan grandes cambios en la concentración de creatinina.

(Cordatellas y Fernández, 2012)

Las inexactitudes asociadas con las mediciones de creatinina han sido el principal impulso que ha motivado al estudio de nuevos biomarcadores. Estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta cuando estemos evaluando la situación renal de la TFG en un paciente que padezca injuria renal. Incluso con todas estas limitaciones significativas, la evaluación de la creatinina sigue siendo el estándar de atención para la evaluación de la función renal tanto para medicina humana como medicina veterinaria, porque encontrar nuevos marcadores que ofrezcan mejoras significativas en el rendimiento en comparación con la creatinina ha demostrado ser extremadamente desafiante. Se han realizado en medicina veterinaria intentos para obtener mejoras incluso modestas en el rendimiento clínico de la creatinina, dejándolo como un biomarcador pobre para la predecir funcionalidad del riñón canino.

5. Biomarcador renal

Un biomarcador renal se define como cualquier sustancia biológica, cuya característica fundamental es representar un proceso normal o patológico renal específico. Las

variaciones en esos procesos biológicos deben ocasionar cambios en el biomarcador que pueden ser medidos y evaluados de forma objetiva.

Una de las muestras más pensadas para la medición de biomarcadores es la orina ya que es fácil de obtener y podría contener biomarcadores específicos del riñón, de hecho, la mayoría de biomarcadores se han estudiado en orina, encontrando elementos exclusivos que pueden ser producidos por el riñón o elementos que pueden ser almacenados de manera exclusiva en algún compartimiento particular de las nefronas, y que, frente a una injuria, pueden ser liberados. De este modo su detección no solo nos permite identificar un proceso injurioso sino también cual es la posible ubicación específica dentro de la nefrona; sin embargo, los biomarcadores urinarios están expuestos a mayor degradación y su concentración puede cambiar en función del volumen urinario, el estado de hidratación y el uso de diuréticos. Para evitar el efecto de la dilución urinaria, muchos estudios de investigación en medicina humana expresan los biomarcadores ajustados por el valor de creatinina en orina, y aunque la tasa de excreción de creatinina urinaria puede verse alterada en pacientes con IRA, esta fórmula ha mostrado mejorar la capacidad de los biomarcadores para predecir eventos clínicos, aunque su rendimiento resulta algo menos que la concentración absoluta (no ajustada por creatinina) para evaluar una injuria renal establecida. En medicina veterinaria se evita tomar muestras de orina diluidas para no obtener muestras falseadas, ya que no se han realizado tales investigaciones por lo que aún no se han identificado otros marcadores urinarios (Barreto y Guevara 2013).

El suero es preferido porque se considera como un buen representante circulante y más completo del proteoma y metaboloma de todos los tejidos del cuerpo durante un proceso fisiológico y patológico, además pueden obtenerse en pacientes anúricos y exhiben una mayor estabilidad, sin embargo, pueden ser un reflejo de la respuesta sistémica y por tanto menos específicos de injuria renal, además sus concentraciones en sangre pueden verse influidas por una menor tasa de filtración renal en ausencia de injuria.

Los laboratorios clínicos habitualmente usan este tipo de muestras y tienen la infraestructura necesaria para su análisis. Sin embargo, este proceso debe abordar la complejidad que proviene de la presencia de decenas de miles de proteínas, péptidos, y metabolitos los que presentan diferentes ordenes de magnitud como las que ocurren entre albumina y tiroxina causando dificultades en la búsqueda de marcadores séricos mediante técnicas proteómica.

Actualmente en medicina humana se realizan trabajos de definiciones de biomarcadores en los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) definiendo un biomarcador como "Una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica". El descubrimiento de biomarcadores es complejo e involucra muchas fases. Se ha descrito que el proceso de descubrimiento de biomarcadores tiene las siguientes seis etapas:

- ✓ Descubrimiento
- ✓ Calificación
- ✓ Verificación
- ✓ Investigación de optimización de ensayos.
- ✓ Validación clínica
- ✓ Comercialización

(Nikhi,2017).

Sin embargo, cada una de las etapas mencionadas mantienen sus propios desafíos para su desarrollo tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

5.1 Características de un biomarcador ideal

La utilidad clínica de un biomarcador se determina no solo por su eficacia y fiabilidad en el diagnóstico de IRA o por su rendimiento para el diagnóstico diferencial de ERC, sino también por su capacidad de aportar información que permita asignar terapias específicas para mejorar eventos clínicos como el desarrollo de futuras complicaciones, tales como el requerimiento de diálisis y de esta forma poder establecer la supervivencia intrahospitalaria y a largo plazo del paciente.

5.1.1 Un biomarcador renal ideal debería mantener las siguientes características:

- ✓ Evidenciar un aumento rápido y fiable en respuesta a enfermedades renales.
- ✓ Ser altamente sensible y específico para la enfermedad renal aguda y / o crónica.
- ✓ Mostrar buena correlación con el grado de injuria renal.

- ✓ Proporcionar estadificación de riesgo e información pronóstica (gravedad de la enfermedad renal, necesidad de diálisis, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad)
- ✓ Ser específico del sitio para detectar injurias tempranas (proximal, distal, intersticio o vasculatura) e identificar cambios patológicos en segmentos específicos de los túbulos renales.
- ✓ Ser precoz y detectar cambios mínimos en las tasas de filtrado glomerular (incluso antes de agotar la reserva renal y que se incremente el valor de creatinina sérica).
- ✓ Ser aplicable en diferentes razas y grupos etarios.
- ✓ Permitir el reconocimiento de la causa de la injuria o enfermedad renal (p. Ej., Isquemia, toxinas, sepsis, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, factores combinados)
- ✓ Ser específico de cada órgano y que permita la diferenciación entre las causas de injuria renal intrarrenal, prerrenal y extrarrenal.
- ✓ Identificar de forma no invasiva la duración de la injuria renal aguda. (IRA versus ERC)
- ✓ Ser útil para monitorear la respuesta a las intervenciones terapéuticas.
- ✓ Proporcionar información sobre el riesgo de complicaciones de condiciones comórbidas (especialmente en la ERC)
- ✓ Ser estable a lo largo del tiempo en diferentes condiciones de temperatura y pH, con condiciones de almacenamiento clínicamente relevantes
- ✓ Ser rápida y fácilmente medible.
- ✓ No estar sujeto a interferencia por drogas o sustancias endógenas.
- ✓ No invasivo, se debe detectar con facilidad en muestras accesibles como sangre y orina.
- ✓ Su determinación debe ser rápida y emplear métodos precisos que puedan disponerse con facilidad.
- ✓ En lo posible que sus niveles no deben verse afectados por la variabilidad biológica y la respuesta sistémica
- ✓ Finalmente, no ser costosos, lo que permitiría su aplicación universal.

(Nikhil,2017).

5.2 Biomarcadores específicos de riñón

Los biomarcadores no siempre son específicos del órgano de interés porque algunas proteínas utilizadas como marcadores son secretados por múltiples tejidos. Como ejemplo, clusterina es diseminado en todos los tejidos animales y es abundante en hígado, estómago, cerebro y testículos. Del mismo modo, NGAL se expresa y secreta por las células inmunes, hepatocitos, adipocitos, células epiteliales, hígado, pulmón, colon y células tubulares renales en diversos estados patológicos. La fosfatasa alcalina es otro ejemplo que es secretado por múltiples tejidos, pero igualmente es utilizado para evaluar la función hepática. Esto es posible porque, los métodos de diagnóstico actuales permiten medir dentro de una familia de proteínas distintas isoformas las que si pueden ser específicas para un órgano en particular. Estas isoformas son ambos productos del mismo gen, y la única diferencia es la glicosilación postraduccional, por lo que las pruebas de campo deben ser capaces de diferenciar estas pequeñas modificaciones. Por lo tanto, es importante medir las proteínas específicamente del órgano o trastorno objetivo para evitar diagnósticos erróneos. De este modo esta especificidad podría lograrse apuntando a diferencias sutiles tales como modificaciones postraduccionales (PTM) que son específicas al proceso patológico, lo que sin duda podría mejorar más el rendimiento diagnóstico y ser más precisos (Yerramilli, *et al*,2016).

Los biomarcadores que revisaremos, los clasificaremos de la siguiente forma:

5.2.1 Marcadores indirectos de TFG

a) Creatinina

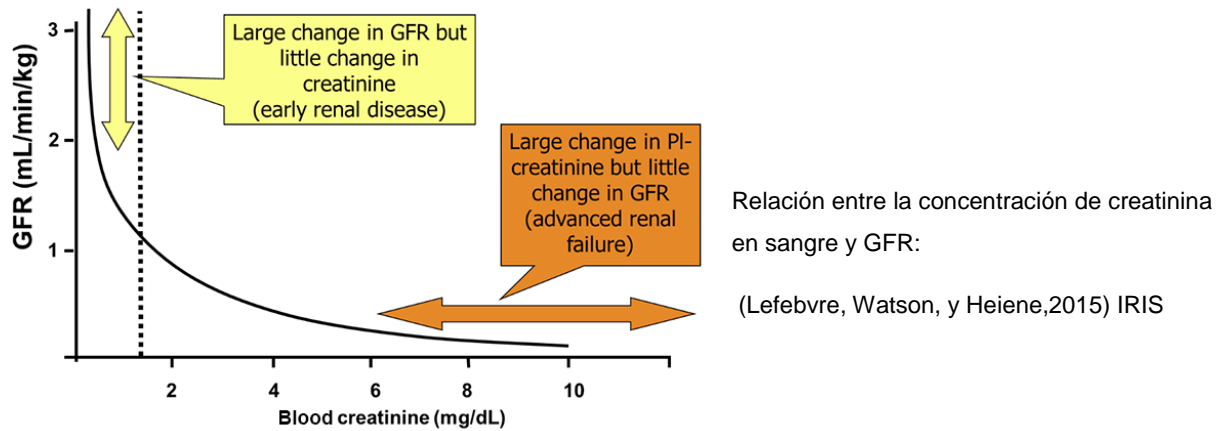
La creatinina se produce in vivo mediante un proceso irreversible, no enzimático. Esto ocurre a una tasa casi constante, de manera que aproximadamente el 2% de la creatina y fosfocreatina (en su mayoría presentes en el músculo) del cuerpo se convierte en creatinina diariamente. Una vez que llega al torrente sanguíneo, la creatinina se filtra libremente por

los glomérulos y no es reabsorbida, ni secretada de manera significativa por los túbulos renales (International Renal Interest Society, 2016).

La concentración sérica de creatinina es útil como marcador del filtrado glomerular, ya que la creatinina es un soluto que se filtra libremente a nivel glomerular y posee escaso manejo tubular. Sin embargo, el uso de la concentración sérica de creatinina como indicador de la función renal está sujeto a limitaciones, más evidentes en pacientes críticos. Primero, la concentración sérica de creatinina no es un marcador sensible, ni precoz de disfunción renal, ya que requiere una disminución de al menos el 50% del filtrado glomerular para que se detecte un incremento en la concentración sérica de creatinina. Segundo, en pacientes que no se encuentran estables, la concentración sérica de creatinina puede arrojar falsos negativos en los resultados mostrándose baja, mientras el filtrado glomerular real se encuentra altamente reducido, ya que no ha habido tiempo para que la creatinina se acumule. Tercero, la caída del filtrado glomerular se acompaña de un aumento de la secreción tubular proximal de creatinina, que inicialmente logra mantener los valores séricos de creatinina. Cuarto, la concentración sérica de creatinina no depende únicamente del filtrado glomerular, sino también de otras variables, como la masa muscular, que habitualmente se halla disminuida en los pacientes críticos; la función hepática, responsable de su metabolismo; y el volumen de distribución, frecuentemente aumentado en condiciones de respuesta inflamatoria sistémica. La concentración sérica de creatinina depende, de múltiples variables, que también incluyen, edad, sexo, dieta, metabolismo muscular, medicación e hidratación.

Lamentablemente la creatinina, no es un marcador específico del filtrado glomerular. Puede aumentar en ciertas condiciones en presencia de una función renal normal, es un marcador tardío que incrementa cuando ya existe una falla del 75% del parénquima funcional renal, sin embargo, sigue siendo la prueba de oro utilizada para diagnosticar y estadificar al paciente nefrótico.

Figura3. Incremento tardío de creatinina versus descenso de la TFG.



b) Cistatina C

La cistatina C (CisC) es una proteína de bajo peso molecular, aproximadamente 13.3 kDa, compuesta por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es una inhibidora de proteinasa, su rol se encuentra involucrado en el catabolismo proteico intracelular que se produce a un constante ritmo. Fue descrita por primera vez en medicina humana en 1961 en el líquido cerebroespinal y se le denominó proteína Y-traza. Es el producto de un gen de mantenimiento que se localiza en el cromosoma 20, lo cual explicaría su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular (plasma, orina, semen, líquido cerebroespinal, lágrimas, saliva). Se ha podido determinar que esta proteína no tiene la característica de generar adhesión a otros elementos en el plasma, lo que genera un filtrado glomerular sin restricciones. Luego del filtrado glomerular, esta proteína es reabsorbida a nivel tubular por endocitosis y luego es catabolizada, sin liberación posterior al flujo urinario en el lumen tubular por secreción. Al momento de producirse un daño tubular, la reabsorción de esta proteína disminuye y se genera mayor presencia a nivel urinario. En medicina humana ya se ha establecido que la CisC tiene un mejor valor diagnóstico renal y de determinación de la TFG que la creatinina sérica.

Las características que llevan a esta proteína a ser un excelente biomarcador renal son que posee una constante producción y concentración plasmática en situaciones de ausencia de variaciones de la TFG. También, esta proteína presenta una baja variabilidad

intraindividuos, no genera uniones proteicas, no tiene secreción tubular, no se genera reabsorción tubular si no existe catabolismo de la proteína y no tiene un clearance extrarenal. En medicina veterinaria se ha incorporado su uso como validador de la alteración de la TFG a través de inmunoensayos que se encuentran disponibles para medicina humana. Estos inmunoensayos fueron validados para su uso en estudios con caninos debido a un análisis western blot que demostró una reactividad cruzada entre los anticuerpos CisC antihumanos y la CisC canina. La CisC puede ser determinada en el suero u orina de los caninos, la concentración urinaria o sérica es considerablemente más alta en animales que presentan una enfermedad renal multietiológica en comparación a los que no presentan una enfermedad renal, y tiene una fuerte correlación con la TFG medible a través de la creatinina en caninos sanos y enfermos. En comparación a la creatinina, se ha determinado que la concentración de CisC es un mejor indicador de lesión renal temprana, a pesar de que se ha demostrado que sí puede presentar variaciones por factores extrarenales (Rey y Caparrós,2014).

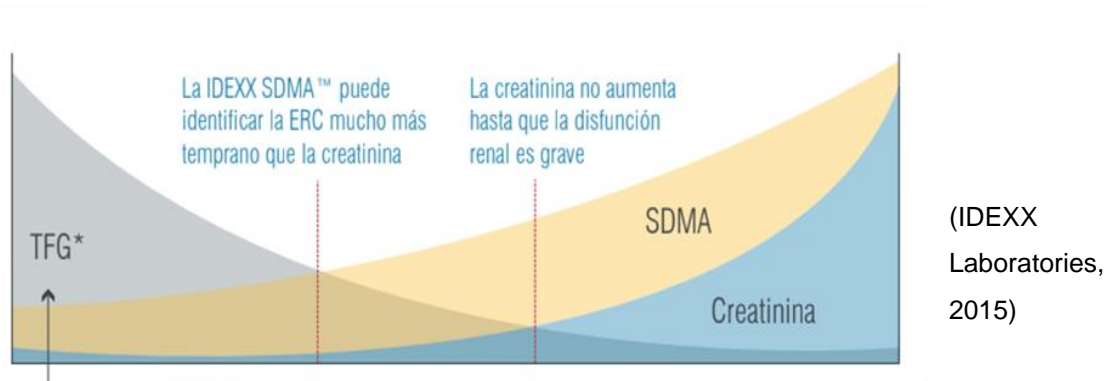
c) Dimetilarginina simétrica (SDMA)

La dimetilarginina simétrica (SDMA) es un biomarcador renal recientemente descubierto el cual es eliminado principalmente por la excreción renal, lo que sugiere que sería un biomarcador potencial de la TFG. En medicina humana no se han podido demostrar factores extrarenales que alteren los valores de SDMA, aunque factores como la edad, sexo y la obesidad podrían generar cambios en los valores, pero mínimos, también se ha determinado en investigaciones que SDMA es un biomarcador preciso y exacto para el cálculo de la TFG, incluso más sensible que la creatinina sérica. En medicina veterinaria los estudios realizados en caninos han sido limitados, pero se ha demostrado una gran correlación entre SDMA y la TFG, mayor que la creatinina sérica. También se evaluaron en caninos las influencias extrarenales que podrían alterar los niveles de SDMA como la masa corporal, edad, raza, sexo y ejercicio, no evidenciándose importantes variaciones en relación a esos factores.

SDMA es un marcador endógeno de TFG que no está influenciada por la masa muscular, lo que es una ventaja en comparación con la creatinina, además es más sensible que está incrementando cuando existe una disminución del 40% de la función renal y con 25% de disminución en la tasa de filtración glomerular, mientras que la creatinina no aumenta por

encima del intervalo de referencia hasta un 75% de injuria. SDMA se observa tanto en injuria renal aguda como en ERC, lo que permite a los médicos veterinarios intervenir antes para obtener resultados exitosos en las terapias. Además, SDMA, a diferencia de la creatinina, no es impactado por la masa corporal magra, por lo que no existen sustancias que interfieran en la predicción (Bilbrough, *et al.*,2016).

Figura4. SDMA de IDEXX, detecta enfermedad renal más temprano que las pruebas tradicionales CREA/UREA.



Hasta ahora, SDMA se ha utilizado con éxito para diagnosticar pacientes caninos que presentan IRA y ERC. Evidenciando ser un biomarcador importante para la detección temprana de la disfunción renal (Dahlem, *et al.*, 2017).

5.2.2 Marcadores de disfunción tubular

a) Microglobulinas $\alpha 1$ y $\beta 2$

Ambas son proteínas de bajo peso molecular que participan en procesos antiinflamatorios y son expresadas en todas las células nucleadas. En medicina humana se utilizan como marcadores de lesión renal tubular proximal, como método de diagnóstico precoz en el caso de IRA o ERC. Las concentraciones urinarias de $\alpha 1$ -microglobulina ($\alpha 1$ -MG) se han asociado significativamente con lesiones histológicas importantes en humanos nefróticas y han sido útiles para evaluar la progresión de enfermedades renales crónicas. En humanos con necrosis tubular aguda, los aumentos de la concentración urinaria de esta microglobulina son indicadores de una terapia de reemplazo, lo que determina un pobre pronóstico. Esta microglobulina se produce a nivel hepático, lo que presentaría una limitante

del diagnóstico en el caso de que existan pacientes con patologías hepáticas concomitantes a lesiones renales. En humanos, se ha demostrado que la β 2- microglobulina (β 2-MG) urinaria tiene mayor sensibilidad que la concentración de creatinina sérica en la detección de IRA ya que precede su elevación por varios días previo a la creatinina, sin embargo, presenta una inestabilidad en la orina, lo que limitaría su utilidad en el diagnóstico de lesiones tubulares. En cuanto a medicina veterinaria 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. También 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. Las concentraciones de β 2-MG urinaria fueron medidas y comparadas con otros marcadores de lesión tubular, y se determinó que es un predictor significativo e independiente de la filtración glomerular en nefropatías. En las etapas finales de la enfermedad renal crónica, los valores de esta microglobulina se vuelven inconstantes, y potencialmente disminuye su utilidad como un elemento de monitoreo de progresión de enfermedad.

b) Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

Las lipocalinas son denominadas a un grupo proteico de aproximadamente 150 proteínas con expresión de preferencia extracelular, que poseen una masa molecular promedio que oscila entre los 18 kDa y 20 kDa. Se aisló por primera vez de los neutrófilos humanos en 1993. Recientemente, se encontró en un modelo de ratón la regulación al alza del gen NGAL después de una injuria renal isquémica. La inducción incrementada de ARNm de NGAL y la sobreexpresión de NGAL en los túbulos proximales y la orina estaban presentes después de un ataque isquémico al riñón. Además, la NGAL urinaria también aumentó después de una isquemia leve no seguida de azotemia. Estudios posteriores en pacientes humanos demostraron la utilidad de NGAL urinaria como indicador en tiempo real de IRA. A pesar de la disponibilidad de un kit NGAL ELISA para perros, los resultados en medicina veterinaria son escasos. El único estudio que presentó datos sobre NGAL en plasma en perros fue diseñado para evaluar NGAL en plasma y en orina como un marcador temprano de IRA en caninos después de cirugía. Este estudio encontró que la NGAL en plasma es menos sensible en comparación con la NGAL urinaria (Steinbach, *et al.*,2014).

Se sabe que IRA conduce a una regulación al alza de varios genes inflamatorios, incluido el gen de la lipocalina-2, que codifica para NGAL. Además, la capacidad reducida de filtración del riñón durante IRA conduce a un aclaramiento reducido de NGAL y, por lo tanto, a su acumulación sistémica. Un estudio realizado en medicina veterinaria demostró que la NGAL en plasma aumenta en perros con ERC en comparación con perros sanos, pero en menor medida que en perros con LCA. Se plantea la hipótesis de que NGAL es un marcador en tiempo real para el daño renal activo en lugar de un parámetro funcional como la creatinina sérica o GFR.

Se necesitan más estudios para evaluar la relación de NGAL y GFR en perros con diferentes niveles de azotemia. Los datos recientemente publicados sobre NGAL urinaria después de la administración de gentamicina mostraron que un aumento en la concentración total de NGAL en orina podría medirse antes de que fuera evidente un aumento en la creatinina sérica. La medición de NGAL urinaria total es de una precisión cuestionable, ya que estos valores estén influenciados por la capacidad de concentración urinaria, el estado de hidratación y el uso de diuréticos o terapia agresiva de líquidos, especialmente en un entorno clínico. En la medicina humana, la UNCR y la concentración absoluta de NGAL en la orina se usan de manera intercambiable, pero la UNCR muestra menos variación intraindividual y es independiente de la concentración en la orina. La concentración significativamente mayor de NGAL en la orina y la UNCR en perros con azotemia renal en comparación con perros sanos (Steinbach, *et al* 2014).

Dentro de las funciones que se han descrito en medicina humana, las lipocalinas tienen la capacidad de unirse a ligandos lipófilos, dentro de éstos están los esteroides, hormonas tiroideas, ácidos grasos, bilirrubinas y vitaminas liposolubles. Junto con ello, las lipocalinas también poseen la capacidad de unirse a receptores de membrana y de formar complejos con macromoléculas.

La NGAL es una pequeña proteína unida a la gelatinasa de neutrófilos en gránulos específicos de leucocitos. También se encuentra expresada en variados epitelios tisulares asociados con una defensa antimicrobiana.

En el riñón normal sólo los túbulos proximales, asa de Henle y túbulos colectores, generan la expresión de NGAL. En medicina humana ha sido principalmente investigada para IRA, sobre todo en casos de alteraciones cardíacas, nefropatías por contraste y enfermedades crónicas. La NGAL urinaria ha sido muy sensible y específica en predecir IRA y ha sido

superior a otros marcadores renales como la N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG), α 1-MG y creatinina. En ERC ha demostrado ser superior a la CisC. En los últimos años, diversos estudios han buscado validar al NGAL como indicador de IRA en caninos. En un estudio se elaboraron anticuerpos policlonales contra NGAL canino para crear un método ELISA útil para poder medir NGAL sérico y urinario. Luego de la elaboración, se evaluó en una población con diagnóstico de LRA donde evidenciaron aumentos séricos precoces de NGAL, incluso antes que la creatinina sérica. La relación entre la NGAL y la creatinina sérica fue alta en las etapas primarias de nefropatías en caninos y tuvo buena correlación con la TFG y otros biomarcadores urinarios utilizando el test de ELISA (Rey Y Caparrós, 2017).

Se ha determinado que, junto con ser un biomarcador precoz de IRA, NGAL también permite diferenciar entre IRA y ERC, debido a que las alzas en los casos agudos se aprecian considerablemente mayores que los crónicos. Además, NGAL ha sido identificada gracias a diversos estudios como una de las proteínas más precoces y firmes para el diagnóstico de IRA nefrotóxica (Rey Y Caparrós, 2017).

En conclusión, NGAL es un biomarcador renal prometedor para distinguir a pacientes caninos que padecen IRA de ERC. Ahora se necesitan estudios adicionales para evaluar si la NGAL podría ayudar a distinguir la azotemia renal y la prerrenal, si los pacientes en riesgo podrían detectarse en una etapa más temprana o si también se puede usar la NGAL como un indicador pronóstico (Steinbach *et al.*,2014).

c) Enzimuria: N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG) y γ -glutamyl-transferasa (GGT)

Se utilizan varias enzimas urinarias para evaluar el deterioro de la función renal. En condiciones normales, las actividades enzimáticas de la orina pueden originarse en el suero (como filtrado glomerular), las células tubulares renales y el tracto urogenital (células epiteliales, secreción glandular y semen). La contribución de las enzimas séricas a la orina es despreciable para la mayoría de las enzimas urinarias porque son relativamente grande (> 80 kDa) e incapaz de pasar a través del glomérulo normal. Las enzimas tubulares se encuentran típicamente dentro de las células tubulares proximales. Las enzimas se liberan posteriormente en la orina. Un problema con el uso de enzimas urinarias para evaluar el daño renal es que a veces son demasiado sensibles; Las elevaciones pueden estar

presentes en ausencia de cualquier otra anomalía renal medible, y puede estar presente solo por un corto período de tiempo después del daño renal. Por lo tanto, se recomienda la evaluación de más de una enzima en múltiples intervalos de tiempo (Kovarikova,2015).

La N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG), junto con la fosfatasa alcalina, la γ -glutamyl-transferasa (GGT) son enzimas que se ubican en los lisosomas del borde cepillo o en el citoplasma de las células tubulares proximales que son liberadas frente a daño tubular. Estas enzimas lisosomales normalmente son excretadas a la orina a medida que los remanentes lisosomales se unan a la membrana celular. Así, una actividad urinaria lisosomal podría deberse a una mayor actividad lisosomal del sistema endocítico lisosomal, más que a un daño tubular en sí. Sin embargo, todas estas enzimas presentan un aumento considerable en orina luego de una lesión tubular, debido a la ruptura del borde en cepillo y de la membrana celular. En humanos, la NAG se utiliza para confirmar IRA y sirve como predictor de su evolución. NAG y GGT son más útiles en el diagnóstico de IRA, debido a que la enzimuria evidencia disfunción tubular aguda, más que potencial daño crónico. Normalmente, se liberan cantidades pequeñas de NAG y de GGT al flujo urinario, pero en las situaciones donde se sufra una disrupción tubular los valores de enzimuria aumentan considerablemente. Existen factores que son extrarenales y que podrían afectar la determinación de estas enzimas en la orina, como por ejemplo el PH urinario y la conservación a largo plazo de la muestra. Los niveles de NAG urinarios han sido evidenciados en caninos con nefropatías importantes y se han determinado alzas previas a la creatinina sérica. Junto a ello, se ha demostrado que presenta alzas significativas, previa a una elevación detectable de la relación proteína y creatinina urinaria, indicando que podría ser eficiente en el diagnóstico de lesiones renales tempranas (Cobrin, *et al*,2013).

La GGT urinaria en caninos se ha utilizado para el hallazgo de IRA, esto se ha podido comprobar a través de algunos ensayos experimentales con pacientes que presentan nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos, donde la GGT indica un alza mayor y más precoz que la creatinina sérica. También se ha comprobado que la GGT es considerablemente más alta en pacientes con enfermedad renal aguda que en pacientes clínicamente sanos, sin embargo, no existen diferencias importantes de GGT en pacientes sanos y los que presentan ERC. En caninos, la NAG urinaria ha sido estudiada durante los años a través de varios ensayos experimentales, con el fin de buscar su validez como biomarcador, predictor o evaluador de evolución de injurias renales. (Cobrin, *et al.*,2013)

En conclusión, gracias a diversos estudios se ha podido evidenciar que ambas enzimas aumentan significativamente en caninos que presentan IRA, no siendo así en pacientes con ERC.

d) Fosfatasa alcalina urinaria (FAu)

La fosfatasa alcalina es una enzima de borde en cepillo. Su mayor actividad en la orina se ha asociado con daño tubular proximal en perros. La excreción de fosfatasa alcalina urinaria se utiliza para evaluar la función renal en diferentes condiciones. Pudiendo utilizar como biomarcadores auxiliares y de confirmación para establecer un diagnóstico de IRA en perros.

La utilidad de la fosfatasa alcalina urinaria es como marcador precoz de injuria tubular renal, es una enzima presente que se encuentra principalmente en hígado, hueso, placenta e intestino, con un rol fisiológico no completamente conocido (Di Carlo, *et al.*, 2007).

El valor clínico de las enzimas en orina es un tema complejo porque además de ser el riñón una importante vía de eliminación, está el aporte de enzimas del propio tejido renal. Se han realizado numerosos estudios para medir actividad enzimática en este fluido.

La mayor parte de las enzimas urinarias proviene del tejido renal, la célula tubular renal contiene gran actividad de diversas enzimas para llevar a cabo sus múltiples funciones bioquímicas. En condiciones normales, sólo escasa cantidad de enzimas proviene del suero por filtrado glomerular debido a su alto peso molecular (Di Carlo, *et al.*, 2007).

Fosfatasa alcalina urinaria ha demostrado ser un marcador de detección y predictor de IRA confiable, sin embargo, esta enzima debe ser medida en conjunto con creatinina sérica. La medición de ambos parámetros puede ser muy útil y eficiente. Se describe que evaluar esta enzima FAu/Cru en complemento puede servir como biomarcador auxiliar y confirmatorios, para establecer un diagnóstico de IRA en perros (Nivy, *et al.*, 2016).

e) Interleucina-18

Interleucina-18 (IL-18) es una citocina proinflamatoria constitutivamente producido y almacenado en las células intercaladas del túbulo contorneado distal. Durante IRA

isquémico o una injuria secundaria a un proceso de isquemia y reperfusión, la IL-18 almacenada se libera activamente de las células tubulares que conduce a la infiltración de neutrófilos en riñón y eventual excreción de IL-18 en la orina.

IL-18 también promueve la inflamación a través de la activación de las células T y células natural killer, además de macrófagos. La medición de IL-18 es usada para detectar IRA, aunque también es un mediador en enfermedades inflamatorias no renales tales como artritis, lesión pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal e isquemia del miocardio, así como hepatitis y esclerosis múltiple; por lo tanto, no es específico de injuria renal (Guerra de Muñoz y Álvarez,2013)

IL-18 se origina por ruptura intracelular liberándose pro-IL-18 generando la forma activa y madura, que a continuación, emerge de la célula al lumen tubular y aumenta sus concentraciones urinarias en injuria renal aguda, provocando estados inflamatorios, e isquemia de los túbulos proximales. Esta citocina es generada por macrófagos y otros tipos de células presentes en el riñón durante injuria por isquemia y es detectada en orina a pocas horas de la agresión.

Además, la IL-18 promueve síntesis y liberación del interferón gamma y otras citocinas, por ejemplo, la IL-8, 4 y 13, y el factor de necrosis tumoral. Por ello, modula la acción de diversas células inmunológicamente activas: macrófagos, monocitos, linfocitos y granulocitos. También, tiene capacidad de inducir apoptosis y participa en procesos fundamentales inflamatorios que aumentan durante el proceso de envejecimiento. En modelos animales se destacó el papel que desempeña IL-18 en IRA isquémica, elevándose en concentraciones urinarias y se correlacionan directamente con la severidad de la IRA, como también con la mortalidad, sin embargo, no se ha demostrado la capacidad de predecir el desarrollo y futuro de IRA (Guerra de Muñoz y Álvarez,2013).

Concentraciones >100 pg/ml de IL8 han demostrado ser predictoras de desarrollo de IRA 24 hs antes que la creatinina sérica. Por ello, puede servir como marcador para NTA, injuria tubular proximal y de inducir infiltración de neutrófilos y monocitos al parénquima renal. Teniendo en cuenta que la IL-18 es una citocina proinflamatoria con relevancia en sepsis, sus concentraciones también pueden estar influenciadas por ciertas variables, por ejemplo, endotoxemia, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

IL-18 parece ser biomarcador candidato predictores de IRA, sin embargo, por sus propiedades proinflamatorias y la sobrerregulación en enfermedades inflamatorias, es

liberada por macrófagos en el contexto de una respuesta inflamatoria, lo cual pueden limitar su aplicación en términos de sensibilidad. Si bien, la cuantificación en orina es fiable, la fisiopatología de la IL-18 no está totalmente descrita, su papel efectivo pudiese ser como mediador de injurias y no como marcador de injuria propiamente tal (Guerra de Muñoz, y Álvarez,2013).

f) Clusterina

Clusterina es una glicoproteína (70–80 kDa) sintetizada en muchos tejidos y encontrada en varios fluidos fisiológicos. En el riñón humano, la clusterina se expresa durante varias enfermedades renales. En perros, la clusterina se midió recientemente como un marcador potencial de injuria renal aguda inducida por fármacos. Junto con NGAL, se descubrió que clusterina es el biomarcador más sensible para la detección de toxicidad tubular proximal renal inducida por gentamicina (Kovarikova,2015).

La clusterina se expresa a partir de un amplio espectro de tejidos y es parte de muchos procesos fisiológicos, incluida la maduración de los espermatozoides, el transporte de lípidos, remodelación tisular, reciclado de membranas y estabilización de proteínas estresadas, y es un inhibidor de la apoptosis. Aunque las concentraciones urinarias de clusterina aumentan el daño tubular renal, las concentraciones séricas de clusterina se ven afectadas en varios procesos fisiológicos y fisiopatológicos, incluido el desarrollo de espermatozoides, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis y cáncer.

Los perros como se describió anteriormente también identificaron la clusterina como un marcador de injuria renal. Hay varios inmunoensayos que se han desarrollado y comercializado para medir los niveles de clusterina en diversos fluidos corporales, incluidos plasma, suero y orina.

La clusterina urinaria cumple con todas las características requeridas de un biomarcador de injuria o enfermedad renal. Se expresa en orina a niveles bajos o indetectables en el riñón sano, y sus niveles aumentan significativamente en respuesta a una injuria.

Se debe mantener cuidado con la contaminación de la muestra de orina con sangre podría llevar a falsos positivos. Este problema es más agudo en la medicina veterinaria, debido a infección, trauma, neoplasia, inflamación y contaminación accidental durante el cateterismo

y cistocentesis. La contaminación de la sangre trae isoformas de clusterina inespecíficas en la orina, y, por lo tanto, es importante asegurarse de que solo se mide la clusterina específica del riñón.

Algunos estudios realizados en una población canina, en donde se les provoca intencionalmente una injuria renal aguda a través de la administración de altas dosis de gentamicina (por 5 días) indica que clusterina incremento rápidamente ante la injuria, sin embargo, la creatinina permaneció sin cambios relevantes durante todo el estudio. Este hallazgo muestra que clusterina es un marcador de IRA más temprano y más sensible que la creatinina sérica (Yerramilli, *et al*, 2016).

g) Molécula de injuria renal 1 (KIM-1)

La molécula de injuria renal 1 (KIM-1) es una glucoproteína de membrana de tipo 1 que se expresa en niveles bajos e indetectables normalmente en el riñón. Es por esta razón que se considera un marcador extremadamente específico en la detección de injuria en los túbulos proximales (Cobrin, *et al.*, 2013). El papel exacto de KIM-1 en el proceso fisiopatológico de la lesión renal es aún incierto, sin embargo, al menos en IRA, parece tener efecto benéficos y predictorios que involucra diferenciación y reducción en la formación de cilindros, obstrucción tubular y activación de la fagocitosis de los debris celulares originados en necrosis y apoptosis.

KIM-1 se considera un biomarcador altamente específico para la detección de injuria tubular proximal renal, y se utiliza principalmente para detectar IRA. La expresión de KIM-1 está notablemente regulada por aumento de 24 a 48 horas, después de la injuria isquémica o tóxica de los túbulos proximales renales, y también es posible observarlo en fibrosis renal e inflamación. El ectodominio de KIM-1 se deposita en la orina y es estable durante períodos prolongados. KIM-1 en orina se puede medir mediante ELISA o una tira reactiva de ensayo inmunocromatográfico rápido (Cobrin *et al*, 2013). A partir de algunos estudios en medicina humana se ha demostrado la capacidad de KIM-1 urinario, para diagnosticar IRA temprano, pero no tiene el poder de pronosticar la necesidad de terapia de reemplazo renal (Loor, *et al.*, 2013).

En medicina veterinaria se han realizado estudios en caninos nefrópatas de raza Beagle, que evidenciaron como resultado que KiM-1 fue predictor preciso de IRA dentro de las 24h

producida la injuria, principalmente en pacientes no azotémicos, y fue más sensible en IRA estadio 1. Según el mismo estudio las pruebas de orina realizadas con KIM-1 / Cru y GGT / Cru pueden ser evaluadas fácilmente como una prueba de clínica cotidiana, especialmente en perros hospitalizados con riesgo de desarrollar IRA. Sin embargo, la medición de estos marcadores no puede sustituir a los clínicos y de laboratorio, pueden tener una utilidad clínica significativa, ya que pueden ser utilizados como una prueba complementaria, particularmente en el diagnóstico de estadios precoces, no azotémicos de IRA. Para concluir se puede comentar que KIM-1 encontrado en orina, es un biomarcador predictor precoz de IRA, en pacientes específicamente no azotémicos, incrementando sus niveles antes que los de creatinina sérica.

Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar si los biomarcadores renales disponibles en la actualidad tienen un impacto positivo sobre el diagnóstico y tratamiento de la injuria renal aguda y crónica en caninos.

3.2 Objetivos específicos

Identificar biomarcadores renales disponibles en medicina veterinaria.

Establecer sensibilidad y especificidad de los biomarcadores renales disponibles.

Determinar utilidad de los biomarcadores renales en el diagnóstico y tratamiento de la injuria renal.

Metodología

4.1 MATERIALES

La revisión bibliográfica se realizará a través de; Estudios, publicaciones y libros obtenidos de la biblioteca la Universidad de las Américas.

Se realizará una revisión a documentos, tesis, pappers, revistas, y páginas web.

4.2 MÉTODOS

Selección y síntesis de la bibliografía relacionada a Biomarcadores utilizados en Injuria renal aguda y crónica.

Se obtendrá información de Médicos Veterinarios con publicaciones independientes, sociedades veterinarias, libros, páginas web, instituciones dedicadas a la investigación, revisiones, publicaciones y actualizaciones del uso de biomarcadores y marcadores renales, en medicina veterinaria.

Resultados

Los resultados que se obtuvieron de esta revisión de acuerdo a los biomarcadores renales disponibles en medicina veterinaria, se ilustran en la siguiente tabla.

| Tabla comparativa de biomarcadores disponibles en Medicina veterinaria | | | | |
|--|------------------------|--------------------------------|---|---|
| Biomarcador | Muestra | Específicos de | Ventajas | Desventajas |
| IRA O ERC | | | | |
| Creatinina | suero | IRA Y ERC | Disponible en Chile, Económico. | Interferencia de ensayo menor de cromógenos no creatinina (por ejemplo, proteínas, glucosa, cetoácidos) Relación no lineal con GFR, Proporcional a la masa muscular del paciente. Influenciado por causas pre y postrenal. Estado de azotaemia e hidratación. Mayores niveles de creatinina en razas con aumento de masa muscular. Se usa en Chile. |
| Cistatina C | suero | IRA | Buen marcador de TFG principios de etapas de la enfermedad renal. | Cuestionables efectos de la edad y peso en perros. No siempre superior a la creatinina como marcador de GFR. No se usa en Chile. |
| SDMA | suero | IRA Y ERC | Aumenta sus valores cuando existe un 40% de enfermedad renal. No se evidencian factores extrarenales. Presente en Chile. | Alto costo. No posee estandarización. |
| microglobulinas $\alpha 1$ | Orina | IRA | Estable en orina ácida y muestras congeladas. Útil para el seguimiento de la enfermedad renal crónica debido a que aumenta progresivamente. | Disminuye en enfermedad hepática. No se usa en Chile. |
| microglobulinas $\beta 2$ | Plasma y orina | IRA | Estable en orina ácida. | Inestable en orina ácida No permite evaluar progreso ni monitoreo de la enfermedad. No se usa en Chile. |
| NGAL | Orina, plasma, o suero | IRA y algunos estudios en ERC. | Incrementa en injuria renal aguda en tiempo real, antes que creatinina sérica. | No se usa en Chile. Precisión cuestionable, sus valores pueden verse influenciados por concentración urinaria e hidratación. |
| NAG | orina | IRA | Marcador de IRA secundaria a piometra y nefrotoxinas. | Enzimuria: Existen factores que son extrarenales y que podrían afectar la determinación de estas enzimas en la orina. Existen factores que son extrarenales y que podrían afectar la determinación de estas enzimas en la orina, como por ejemplo el PH urinario y la conservación a largo plazo de la muestra. Se deben medir en complemento. No se usan en Chile. |
| FAu | orina | IRA | Buen predictor de IRA. | |
| GGT | orina | IRA | Puede identificar la nefrotoxicidad | |

| | | | | |
|-------------------|-------|-----|---|--|
| IL18 | orina | IRA | Se detecta rápidamente en orina, luego de la injuria. Se correlaciona con la severidad y mortalidad de IRA. | No es específico de injuria renal. No es buen predictor del desarrollo ni progresión. No se usa en Chile |
| Clusterina | orina | IRA | Potencial marcador de IRA nefrotóxica inducida por fármacos. Incrementa en daño tubular agudo | Contaminación de la muestra, puede llevar a falsos positivos. No se usa en Chile. |
| KIM-1 | orina | IRA | Específico de injuria tubular proximal renal. Predictor temprano de IRA | No se usa en Chile. |

Discusión

Los diferentes biomarcadores disponibles en medicina veterinaria, sin duda son un potencial refuerzo que ayudan al diagnóstico temprano de las enfermedades renales. Uno de los biomarcadores más prometedores en la actualidad es SDMA, que incrementa sus niveles séricos, cuando existe una disminución de la función renal en un 40% (Bilbrough 2016), a diferencia de creatinina, que incrementa cuando la enfermedad renal está ya instaurada, y con una función reducida en un 75%. El pronóstico de la enfermedad tiene directa relación con la obtención de un diagnóstico precoz de la injuria renal aguda y/o enfermedad renal crónica. De este modo los pacientes nefrópatas presentan una reducida expectativa de vida (6 meses a 3 años) al utilizar métodos diagnósticos que detecten de manera tardía y con baja sensibilidad la injuria y/o enfermedad renal, tal como ocurre con creatinina. En parte, esto se explica a que un diagnóstico tardío reduce significativamente la posibilidad de establecer terapias preventivas y/o correctivas que permitan solventar estas patologías, acortando así la sobrevida del paciente.

Hoy en día el biomarcador disponible en Chile más apropiado para realizar un diagnóstico precoz de ERC, pareciera ser SDMA, debido a que, a diferencia de creatinina está menos influenciada por efectos extrarenales y además permite un diagnóstico de la enfermedad renal cuando se ha perdido solo un 40% de la función renal. A pesar de esto, su uso actual es limitado, y no reemplaza a creatinina debido a que la evidencia existente que respalde su uso como único marcador aun es escasa. Lo que explica que en la actualidad solo se utilice como un complemento para el diagnóstico precoz de pacientes sospechosos de ERC estadio I y para reclasificar a los pacientes IRIS II, III y IV con pérdida evidente de masa muscular. Por otra parte, su utilización para el diagnóstico de injuria renal aguda aun es controversial y pareciera no ser del todo confiable, tal como lo demuestran Orvalho y Cowgil (2017), quienes observan que, frente a injuria renal, secundario a la instauración de terapias cardiológicas en pacientes cardiópatas, SDMA no es capaz de detectar el daño renal producido. Esto se debe en parte a que al igual que creatinina, no es un marcador directo de daño renal y sus variaciones dependen únicamente de modificaciones de la tasa de filtración glomerular, más que del daño del parénquima renal, lo que limita sin duda su utilidad. Por otra parte, su uso rutinario, es complejo, pues es un examen que posee un alto costo, lo que limita su utilización y lo aleja de ser un biomarcador ideal. Uno de los biomarcadores que se ha comparado con los niveles de creatinina en IRA es Cistatina C un biomarcador que tiene una buena correlación con TFG, pero que también puede presentar

variaciones por factores extrarenales (Rey y Caparros,2014) lo que también limitaría su uso para este diagnóstico. Por otra parte, las proteínas de bajo peso molecular microglobulina alfa y beta, son biomarcadores sensibles que aumentan cuando existen injurias a nivel tubular, sin embargo, no es específico de daño renal, ya que también puede ser encontrada en pacientes hepatópatas, lo que limita considerablemente su utilización. La enzimuria tales como GGT, NAG y FA urinaria, son marcadores específicos de disfunción tubular aguda, sin embargo, su incremento puede estar presente por un tiempo limitado, lo que dificulta el diagnóstico, ya que se deben hacer mediciones sistemáticas en el tiempo, para obtener un resultado real y más preciso. Además, existen factores extrarenales que podrían afectar la determinación de estas enzimas en orina (Cobrin, et al,2013). Por lo que deben analizarse en conjunto con creatinina para que tengan un valor predictor, certero y significativo, utilizándose solo como un complemento en el diagnóstico. Otro de los biomarcadores revisado e investigado es NGAL, que según algunos estudios sugieren que es un marcador altamente precoz en el diagnóstico de IRA nefrotóxica y que además podría distinguir IRA de ERC, lo que lo hace muy interesante. Sin embargo, se está a la espera de 52 más investigaciones confirmando su rol como indicador pronóstico de estas patologías. En cuanto a la interleucina 18, es un biomarcador poco específico de injuria renal, y está influenciada por el desarrollo de otras patologías (sepsis, enfermedades inflamatorias y autoinmunes). De este modo en la actualidad más que un biomarcador propiamente tal, se considera como un mediador de injuria renal. Para el caso de clusterina ha sido investigado como un biomarcador de IRA nefrotóxica obteniendo buenos resultados, siendo más sensible y específico que creatinina. A pesar de eso tiene limitaciones ya que puede presentar falsos positivos en muestras de orina, que es donde habitualmente se estudia. La molécula de injuria renal KIM-1, es una molécula específica para la detección de injuria tubular proximal renal, utilizándose como predictor preciso de IRA, a muy corto plazo, aun así, los estudios apuntan a que sea medido como prueba complementaria al diagnóstico.

Conclusión

El desarrollo de un biomarcador precoz y fiable en medicina veterinaria es un objetivo en permanente desarrollo. Estos biomarcadores debiesen mejorar el reconocimiento de IRA y ERC, así como también su manejo terapéutico. No sólo debe existir la capacidad clínica de diagnóstico de una injuria renal aguda o enfermedad renal crónica, sino que también se debe conocer en lo posible su etiología y fisiopatología para de esta forma poder instaurar medidas atingentes a la realidad clínica del paciente nefrópata. Es por este motivo que un biomarcador ideal debe permitir acotar las posibles etiologías y mejorar la comprensión fisiopatológica de la enfermedad, así como detectar de manera precoz a aquellos pacientes que son candidatos a sufrir una injuria renal por la presencia de alguna patología concomitante. Actualmente en medicina veterinaria no existe el marcador ideal y posiblemente la detección temprana no dependerá de un marcador único y universal, sino del uso complementario de 2 o 3 marcadores, ya que las patologías renales no solo dependen de la caída de la tasa de filtración glomerular sino también del daño celular directo que puede ocurrir a nivel tubular y que no necesariamente implica caída de la tasa de filtración glomerular, siendo difícil que 1 solo marcador detecte ambos fenómenos. La presencia de más de un biomarcador posiblemente dificulte la implementación de estas herramientas diagnósticas ya que esto se traducirá posiblemente en un aumento en los costos asociados a la enfermedad, lo que posiblemente restrinja su uso.

A pesar de la numerosas ventajas que puede implicar la utilización de biomarcadores, tales como la realización de tratamientos dirigidos a objetivos y por consiguiente aumentar significativamente la sobrevida del paciente, es importante reconocer que su implementación posiblemente se vea afectada por la disponibilidad de laboratorios que permitan estas mediciones, costos asociados a la utilización de más de un biomarcador renal y al nivel de evidencia que exista, ya que en la actualidad gran parte de los biomarcadores propuestos tienen limitaciones importantes y no cuentan con la suficiente evidencia para ser utilizados de manera rutinaria.

Es por este motivo que, en la actualidad para obtener un diagnóstico rápido y certero, se hace indispensable establecer criterios clínicos que, en conjunto con signos, resultado de exámenes de laboratorio y datos anamnésticos nos permitan establecer mejores diagnósticos y de manera eficiente.

A pesar de que aún no existe el marcador renal ideal hoy en día, IRIS ya ha reconocido al SDMA como un biomarcador precoz y confiable. Sin embargo, su uso debe ser complementario a creatinina y no debe ser utilizado como un marcador único de daño renal.

Referencias

1. Bruchim Yaron, Yochai Avital, Michal Horowitz, Michal Mazaki-Tovi altamar, Aroch, Gilad Segev, 2017. Urinary heat shock protein 72 as a biomarker of acute kidney injury in dogs. Israel.
2. Bartges Joe, David J. Polzin, 2011. Nephrology and Urology of Small Animals. Editorial Offices, Reino Unido, Pag 234.
3. Barreto Rogelio y Gevara Mónica 2013. Biomarcadores de insuficiencia renal: un «trending topic» en cirrosis. Elsevier, España. Medicina humana. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologiahepatologia-14-articulo-biomarcadores-insuficiencia-renal-un-trendingS0210570513001052>
4. Bilbrough Graham, Evert, Hathaway, Panagakos, Robertson, Yerramilli, 2016. IDEXX Catalyst SDMA Test for in-house measurement of SDMA concentration in serum from dogs and cats.
5. Bird Louise y Walker David, 2015. Pathophysiology of chronic kidney disease. Volumen 20, N°1. Reino Unido.
6. Brown, S., Atkins, C., Bagley, R. et al. Pautas para la identificación, evaluación y manejo de la hipertensión sistémica en perros y gatos. J Vet Intern Med. 2007; 21: Pag, 542–558.
7. Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg AC, Dewey C. 2013. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. Journal of Small Animal Practice.
8. Cortadellas Oscar y Fernández-del Palacio M. J. 2012. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Obtenido de <https://ddd.uab.cat/pub/artpub/2012/130278/clivetpeqaniv32n4p215.pdf>
9. Cortadellas Oscar, 2010. Manual de nefrología y urología canina y felina. Servet editorial - Grupo Asís Biomedica S.L. Pag 150-151
10. Cordovilla Darwin. 2017. Utilidad de nuevos biomarcadores para lesión renal y filtrado glomerular. Obtenido de https://www.medicaa.hc.edu.uy/images/Actualizaciones/56_Utilidad_de_nuevos_biomarcadores_para_injuria_renal_-_CORDOVILLA_06-042017.pdf
11. Dahlem D.P., R. Neiger, A. Schweighauser, T. Francey, M. Yerramilli, E. Obare, y S.M.L. Steinbach. 2017. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs

- with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. Journal of veterinary internal medicine. USA.
12. Díaz de León-Ponce Manuel Antonio, Briones-Garduño Jesús Carlos, Carrillo-Esper Raúl, Moreno-Santillán Armando, Pérez-Calatayud Augusto Ángel, 2017. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. Medicina humana. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma174e.pdf>
 13. Di Carlo María Beatriz, Gómez Alejandra Gabriela, Madalena Leticia Bibiana, Facio María Laura, Pizzolato Marco Antonio, y Negri Gustavo Alberto. 2007. Utilidad de la fosfatasa alcalina urinaria como marcador precoz de lesión tubular renal. Medicina humana.
 14. Gaínza de los Ríos J, 2010. Insuficiencia Renal Aguda. Nefrología al Día, volumen 6, número 1. Medicina humana, Obtenido de <http://www.revistanefrologia.com/es-monografiasnefrologia-dia-articulo-insuficiencia-renal-aguda-158>
 15. Guerra de Muñoz Martha y Álvarez Martha. 2013. Biomarcadores promisorios para lesión aguda. Medicina humana.
 16. Buenos Aires. Obtenido de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53541311>
 17. Heiene R, HP Lefebvre, y Watson A. 2015. GFR en la práctica: evaluación de la tasa de filtración glomerular en perros. (www.iris-kidney.com), Sydney, Australia
 18. International Renal Interest Society (IRIS) .2016. IRIS staging of CKD y Grading of acute Kidney injury.
 19. Kovarikova S, 2007. Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. VETMED. Republica checa.
 20. Langston Cathy E. y Myott Meghan, 2011. *Diferenciación entre enfermedad renal aguda y crónica*. Obtenido de <http://veterinarymedicine.dvm360.com/differentiating-between-acute-and-chronic-kidney>
 21. Lefebvre HP, ADJ Watson, y R Heiene, 2015. Interpretación de la concentración de creatinina en sangre en perros. Obtenido de www.iris-kidney.com. Sydney, Australia -disease
 22. Leguizamón Hildebrando, 2014. Creatinina sérica como marcador de la función renal. Conceptos básicos. Tasa de filtración glomerular. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-urolugia-colombiana-398-articulo-creatinina-serica-como-marcador-funcion-X0120789X14284311>

23. Meyer E., J. De Loor, S. Daminet, P. Smets, B. Maddens, y. 2013. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in dogs. Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jvim.12155>
24. Meyer Maddens L. Duchateau S. Daminet. 2010. Urinary Markers in Healthy Young and Aged Dogs and Dogs with Chronic Kidney Disease.
25. Martínez Pedro Pablo, Martínez Iván, Martínez Pedro, 2012. Caracterización de la función renal en perros. Rev. Med. Vet.: N. ° 23 páginas 73-82.
26. Nikhil A Shahy Vecihi, Batuman. 2017. Nuevos biomarcadores de la función renal Introducción y descripción general. Medicina humana. Obtenido de <https://emedicine.medscape.com/article/1925619-overviewSN>
27. Nieto Ríos John Fredy, 2018. Lesión renal aguda. Medicina humana. Colombia. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/324243772_LESION_RENAL_AGUDA_2018
28. Nivyr R. 2017. Utility of urinary alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase in diagnosing acute kidney injury in dogs. The Veterinary Journal, Israel.
29. Rey Juan Pablo y Caparrós Esteban .2017. Revisión: Biomarcadores precoces de lesión renal aguda en Medicina Veterinaria. Revista, Hospitales veterinarios, Volumen 9, N°2, Pag 17
30. Ross Linda, 2011. Lesión renal aguda en perros y gatos. Elsevier Inc. EE. UU.
31. Steinbach S. 2014. Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) in Dogs with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease. J Vet Intern Med.
32. Syme Harriet ,2011. La hipertensión en la enfermedad renal de pequeños animales. Reino Unido. Elsevier Inc.
33. Yerramilli, Murthy Giosi Farace, John Quinn y Maha Yerramilli, 2016. Renal disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of the new biomarkers as an early and accurate diagnosis. Elsevier Inc. USA.