



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

ACTUALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA ESPECIE
CANINA

UPDATE ON CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE CANINE
SPECIES

Autor/es

PABLO MORENO SERRANO

Director/es

MARTA BOROBIA FRÍAS

Facultad de Veterinaria

2023

ÍNDICE

I.RESUMEN	1
ABSTRACT	1
II.INTRODUCCIÓN	2
III.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	2
IV.METODOLOGÍA	2
V.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	3
1.DEFINICIONES.....	3
2.ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL RIÑÓN	4
2.1.FILTRACIÓN GLOMERULAR	5
2.2. REABSORCIÓN DE SOLUTOS.....	6
2.3. EQUILIBRIO HÍDRICO	7
2.4. EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE	8
3.ETIOPATOGENIA.....	8
3.1. GLOMERULOPATÍAS	9
3.2. AMILOIDOSIS	10
3.3 CRONIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	10
3.4. PATOLOGÍAS CONGÉNITAS Y FAMILIARES	11
3.5. TUMORES RENALES	12
3.6. PIELONEFRITIS	12
4. EPIDEMIOLOGÍA	13
5. CONSECUENCIAS CLÍNICAS Y CUADRO CLÍNICO.....	13
5.1. POLIURIA, POLIDIPSIA Y NICTURIA	14
5.2. SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA	14
5.3. ANEMIA	15
5.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	16
5.5 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO RENAL	16
6.DIAGNÓSTICO.....	17
6.1. HEMOGRAMA.....	17
6.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS EN SANGRE.....	17
6.3. URIANÁLISIS.....	20
6.4.HIPERTENSIÓN ARTERIAL	21
6.5. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	22

6.6. BIOPSIA RENAL Y ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO.....	23
7. TRATAMIENTO.....	24
7.1. TERAPIA DIETÉTICA	24
7.2. QUELANTES DEL FÓSFORO	25
7.3. ACIDOSIS METABÓLICA	25
7.4. FLUIDOTERAPIA.....	25
7.5. SIGNOS GASTROINTESTINALES DERIVADOS DE LA UREMIA	26
7.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	26
7.7. PROTEINURIA	27
7.8. ANEMIA	27
8. SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO	28
VI. CONCLUSIONES.....	29
CONCLUSIONS	29
VII. VALORACIÓN PERSONAL.....	30
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	31

I.RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de anomalías estructurales o funcionales en uno u ambos riñones, durante al menos tres meses y con repercusiones para la salud. Está considerada como una de las patologías con mayor importancia en la clínica de pequeños animales y presenta una elevada prevalencia en la población canina. La etiología de la ERC puede ser congénita, adquirida o idiopática, y, en lo que respecta a su cuadro clínico, la poliuria-polidipsia se presenta con una alta frecuencia. No obstante, también pueden aparecer otras manifestaciones como anorexia, vómitos, diarreas, hipertensión arterial, palidez de mucosas, debilidad, mal aspecto del pelo o desorientación, dependiendo de la situación específica de cada enfermo. El diagnóstico precoz y la clasificación de su estadio son necesarios para establecer un plan terapéutico adecuado y eficaz. Gracias a los avances en la investigación sobre estos aspectos, el pronóstico de la ERC está mejorando considerablemente y, en consecuencia, la calidad de vida de nuestros pacientes.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is defined as the presence of structural or functional abnormalities in one or both kidneys, for at least three months and with health repercussions. It is considered one of the most important pathologies in the small animal practice and has a high prevalence in the canine population. The etiology of CKD can be congenital, acquired or idiopathic, and, with regard to its clinical picture, polyuria-polydipsia occurs with a high frequency. However, other manifestations such as anorexia, vomiting, diarrhea, hypertension, pale mucous membranes, weakness, poor hair appearance or disorientation may also appear, depending on the specific situation of each patient. Early diagnosis and stage classification are necessary to establish an adequate and effective therapeutic plan. The advances in research on these aspects are allowing the considerable improvement of the prognosis of CKD and, consequently, the quality of life of our patients.

II.INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es uno de los principales motivos de consulta en los pacientes geriátricos de la especie canina (Polzin, 2017). El aumento de la esperanza de vida de estos animales deriva en la aparición de nuevas patologías relacionadas con el deterioro funcional de diferentes órganos (Polzin, 2011). Dentro de estos, el riñón es el principal filtro del organismo por lo que, sus funciones excretoras, reguladoras del medio interno y endocrinas, son de vital importancia para el correcto desempeño de la vida (Verlander, 2020). En el momento en el que no es capaz de realizarlas, aparecen una serie de reacciones en cadena que conllevan a la alteración de la homeostasis. Es importante añadir que su relación con otros sistemas orgánicos favorece la aparición de otras patologías (Dibartola y Westropp, 2020). Es por ello por lo que el mantenimiento de la funcionalidad renal es fundamental para la salud y el bienestar de la especie canina (Verlander, 2020).

III.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología frecuente y con graves consecuencias para la salud de los perros si no se diagnostica y trata precozmente. Así, el principal objetivo de este trabajo fin de grado ha sido realizar una actualización bibliográfica sobre esta enfermedad, abordando:

- La estructura y el funcionamiento del riñón en condiciones fisiológicas.
- Las diferentes etiologías de la enfermedad, explicando su mecanismo de actuación.
- La epidemiología de esta afección, incluyendo los factores que predisponen a su desarrollo.
- Las manifestaciones clínicas más representativas de la ERC.
- El protocolo diagnóstico estandarizado y las diferentes pruebas a realizar, así como la estadificación de la enfermedad.
- El tratamiento consensuado, de acuerdo con la situación de cada animal.
- Las probabilidades de supervivencia y el pronóstico en función de diferentes factores.

IV.METODOLOGÍA

En la realización de este trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica actualizada y extensa. Para ello, se utilizaron buscadores y los principales portales científicos digitales de referencia: *Alcorze, Google Académico, PubMed, eLibro, Science Direct, Web of Science y ResearchGate*. Se

definieron las palabras clave que se emplearon posteriormente para realizar las búsquedas, entre las que cabe destacar *chronic kidney disease (CKD)*, *canine*, *dog*, enfermedad renal crónica (ERC), canina o perro, además de *etiology*, *epidemiology*, *diagnosis*, *treatment*, etc. Se consultaron distintos tipos de fuentes, tanto manuales generales, como libros especializados y artículos publicados en revistas, además de páginas web.

A la hora de seleccionar la información, los criterios de inclusión fueron: artículos y libros científicos (entre los que cabe destacar los principales manuales de referencia sobre medicina interna de pequeños animales: *Small Animal Internal Medicine* [2020] y *Textbook of Veterinary Internal Medicine* [2017]), y estudios experimentales recientes, con el objetivo de obtener la información más actualizada posible. Además, se prescindió del uso de portales sin rigor científico, foros para propietarios o cualquier otra web que no basara su contenido en conocimiento reconocido y de calidad. De forma general, se seleccionaron aquellas fuentes publicadas en los últimos veinte años, de modo que una antigüedad superior fue uno de los principales factores de exclusión. Por último, para la organización y gestión de las referencias bibliográficas se empleó el gestor bibliográfico *Zotero*, ya que facilita la inclusión de las citas y las referencias, siempre respetando la normativa vigente que rige este trabajo.

V.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.DEFINICIONES

Antes de abordar la enfermedad renal crónica (ERC), es interesante conocer cómo se definen diferentes conceptos que son nombrados a lo largo del trabajo.

En primer lugar, Polzin (2011) define la ERC como “una anomalía estructural en uno o ambos riñones, presente durante mínimo 3 meses”. Además, recalca que los términos “fallo renal” o “insuficiencia renal” no están definidos de manera uniforme y clara, por lo que, a la hora de describir esta patología, se debe tener en cuenta la estandarización llevada a cabo por la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS, del inglés *International Renal Interest Society*). También destaca que en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad progresiva e irreversible, a pesar de su tratamiento (Polzin, 2017).

Cortadellas y Fernández del Palacio (2012) describen el daño renal como una evidencia de patología, ya sea a nivel microscópico o macroscópico, utilizando técnicas como la biopsia y la visualización directa. Además, puede basarse en pruebas de laboratorio o de diagnóstico por imagen. A continuación, mencionan el fallo renal como una alteración que conlleva una reducción en la eliminación de sustancias de desecho presentes en la sangre, apareciendo

cuando el 75% de las nefronas dejan de ser funcionales (Cortadellas y Fernández del Palacio, 2012). Siguiendo con otros términos, citan la azotemia haciendo referencia a una acumulación en sangre de desechos no proteicos, pudiendo ser evaluada al medir la concentración de creatinina y urea en plasma. Según su origen puede ser de tres tipos: prerrenal, renal y postrenal (Cortadellas y Fernández del Palacio, 2012). Finalmente, Cortadellas y Fernández del Palacio (2012) hablan del síndrome urémico como una lista de signos clínicos que aparecen en pacientes con enfermedad renal debido a la acumulación de toxinas en sangre. Asimismo, recalcan que los términos “fallo” e “insuficiencia renal” han sido reemplazados por “enfermedad renal crónica”.

2. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL RIÑÓN

En primer lugar, Climent (2013) describe los riñones como órganos pares, de color pardo rojizo y globosos. En su borde medial se encuentra el hilio renal, donde entran y salen estructuras tan importantes como la arteria y vena renal, los nervios, los vasos linfáticos y el uréter (Climent, 2013). Además, se encuentran rodeados por la cápsula renal. Se localizan en la región lumbar y en sus polos craneales se encuentran las glándulas suprarrenales o adrenales. El riñón derecho es más craneal que el izquierdo (Climent, 2013). A su vez, el parénquima renal se divide en corteza y médula. Desde esta última parte se proyectan hacia la corteza la base de las pirámides renales. En el caso de los perros, se encuentran fusionadas dando lugar a la cresta renal, denominándose riñón liso unipapilar (Climent, 2013).

En segundo lugar, es importante mencionar las principales funciones del riñón en el organismo, ya que tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis. Ante todo, filtra la sangre para más tarde reabsorber aquellas sustancias que pueden ser aprovechadas, como la glucosa, los electrolitos y el agua, excretando finalmente sustancias de desecho. Además, es capaz de responder a las exigencias del organismo, ajustando la reabsorción de metabolitos en función de las necesidades (Carlström, Wilcox y Arendshorst, 2015). Por último, también tiene una función hormonal, regulando la presión arterial y la producción de glóbulos rojos (Verlander, 2020).

En tercer lugar, cabe añadir que la unidad funcional del riñón es la nefrona. Consta de un glomérulo, es decir, un grupo de capilares que filtran la sangre (Dantzler, 2005). La siguiente parte son los túbulos renales, encargados de procesar el fluido filtrado (Tuñón, 2020). Por último, en el polo vascular de cada glomérulo se encuentra el aparato yuxta-glomerular, encargado de regular la presión arterial sistémica y la síntesis de glóbulos rojos (Climent, 2013).

De este modo, una vez conocida de forma general su estructura y funcionamiento, se explicará de forma específica cada función de este órgano.

2.1. FILTRACIÓN GLOMERULAR

El primer paso en la función renal es la filtración de la sangre a través del glomérulo. Esta estructura está formada por múltiples capilares que retienen en su interior células y proteínas, liberando al espacio glomerular el resto de las partículas (Tuñón, 2020). Así, se obtiene un primer filtrado con características muy parecidas al plasma sanguíneo (Tuñón, 2020). El glomérulo se encuentra rodeado por la cápsula de Bowmann. Entre esta estructura y los capilares se encuentra el espacio de Bowmann, donde aparece el filtrado glomerular (Tuñón, 2020).

Un parámetro importante a nivel renal es la tasa de filtración glomerular (TFG), que se define como el volumen de filtrado glomerular formado por minuto en todas las nefronas de ambos riñones. La molécula que se utiliza como marcador de la depuración renal es la inulina, ya que se filtra en su totalidad (Tuñón, 2020). Conociendo su concentración en la orina, si la

multiplicamos por el volumen final de orina y lo dividimos entre la concentración de esta molécula en plasma, obtenemos este valor (Tuñón, 2020). A su vez, está regulada por factores intrínsecos y sistémicos. Según Verlander, uno de los mecanismos de control es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Figura 1), que se encarga de regular la presión arterial. La renina está producida por

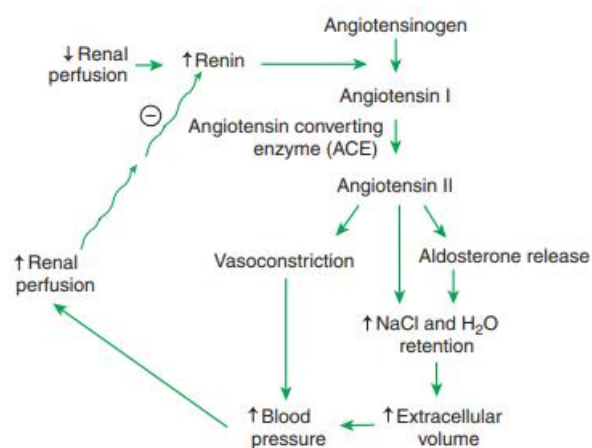


Figura 1: Eje Renina-angiotensina-aldosterona

(Verlander, 2020, p. 484).

las células mesangiales del aparato yuxtaglomerular, localizadas en la barrera glomerular de la arteriola aferente (Verlander, 2020). En situaciones de hipotensión, los barorreceptores de estas células estimulan la producción de renina, que a su vez favorece la transformación del angiotensinógeno en angiotensina tipo 1, todo ello en el hígado. La enzima convertidora de angiotensina cataliza la reacción que da lugar a angiotensina tipo 2 a partir del tipo 1, siendo esta última forma mucho más potente (Verlander, 2020). Este potente vasoconstrictor favorece un aumento de la presión arterial sistémica y una reducción de la presión hidrostática de la arteriola aferente, disminuyendo la filtración glomerular. Además, activa la reabsorción de sodio y retención de agua. Otra función importante es la formación de aldosterona y vasopresina, que

también ayudan en las funciones anteriormente citadas. El ciclo se cierra en el momento en el que aumenta la presión arterial, inhibiendo la síntesis de renina (Verlander, 2020).

2.2. REABSORCIÓN DE SOLUTOS

Es de vital importancia también que los túbulos renales reabsorban ciertas sustancias del filtrado glomerular con el objetivo de adaptarse a las necesidades fisiológicas del organismo. Algunas de las sustancias recaptadas son la glucosa (al 100%), el sodio y el agua (ambos al 99%), el cloro, el bicarbonato, el potasio, el calcio, los péptidos y las proteínas de bajo peso molecular. La reabsorción varía según la porción tubular (Tuñón, 2020). En el túbulo contorneado proximal se recuperan el 60% de los metabolitos filtrados (Verlander, 2020). Además, la sangre de los capilares peritubulares, una vez ha pasado por el glomérulo, tiene una elevada presión oncótica (las proteínas no se filtran) y una baja presión hidrostática (ha disminuido su volumen), por lo que al pasar al lado del túbulo proximal favorecen la recaptación (Tuñón, 2020).

Por otro lado, el túbulo proximal excreta de forma activa iones orgánicos, relacionados con sustancias de desecho del organismo, toxinas o fármacos (Verlander, 2020). Esto se debe a que el glomérulo no filtra estas sustancias, por lo que esta función es fundamental en el mantenimiento de la homeostasis (Verlander, 2020). La estructura que continúa con el túbulo proximal es la porción fina descendente del asa de Henle. Su función es mucho más sencilla, concentrar la orina y alojar transportadores específicos de agua y sodio. La porción ascendente gruesa del asa de Henle transporta en contra de gradiente sodio, calcio y magnesio, además de ser impermeable al agua. Esto permite reducir considerablemente la osmolaridad del fluido. De esta forma, facilita al organismo eliminar el exceso de agua sin sales, evitando la hipotonicidad del plasma, además de contribuir a la hipertonicidad medular del riñón (Tuñón, 2020). Finalmente, en el túbulo contorneado distal, se absorbe parte del agua proveniente de la porción ascendente del asa de Henle (Verlander, 2020).

La siguiente parada es el túbulo colector. Su recorrido es muy amplio, pasando desde la corteza a la médula, desembocando en la pelvis renal. En él se reabsorbe sodio y cloro, y se excreta potasio (Tuñón, 2020). No obstante, el transporte de solutos está regulado a nivel sistémico y renal (McDonough y Youn, 2017). Algunas de las hormonas involucradas en mantener el equilibrio electrolítico son la angiotensina II, la aldosterona, la hormona antidiurética, la hormona paratiroidea y la calcitonina entre otras. La hormona antidiurética favorece la captación de sales en la porción descendente del asa de Henle y el túbulo colector (Alexander y Dimke, 2017). La hormona paratiroidea reduce la reabsorción de fosfato en el túbulo contorneado proximal y favorece su excreción (Blaine, Chonchol y Levi, 2015). Por último, la

hormona paratiroidea, la vitamina D3 y la calcitonina, favorecen la absorción de calcio en el túbulo contorneado proximal, porción descendente del asa de Henle, nefrona distal y túbulo colector (Verlander, 2020).

2.3. EQUILIBRIO HÍDRICO

El riñón es un órgano fundamental en el equilibrio hídrico capaz de ahorrar el 99% del agua presente en el plasma en casos de deshidratación, así como de diluir la orina para eliminar el exceso de líquido (Verlander, 2020). Los tres aspectos que influyen en la formación de una orina concentrada o diluida son la hipertonicidad del intersticio medular, la dilución en la porción ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal, y la variabilidad en la permeabilidad de los canales de agua por acción de la hormona antidiurética y la vasopresina (Verlander, 2020).

La estructura anatómica de los túbulos renales en la médula es fundamental para concentrar la orina. Las nefronas se clasifican en distintos tipos según su profundidad (Knepper, Kwon y Nielsen, 2015). Las más superficiales tienen poco recorrido de la porción ascendente y descendente del asa de Henle, por lo que tienen menor capacidad de concentrar la orina. Al contrario, las nefronas más profundas presentan mayores longitudes de estas estructuras, por lo que son más eficientes a la hora de ahorrar agua (Verlander, 2020).

Los perros tienen una elevada proporción de nefronas profundas. Así, la absorción de cloruro de sodio y de urea por parte de la porción ascendente del asa de Henle, favorece la hipertonicidad medular (Pallone, Edwards y Mattson, 2012). La reabsorción de urea en el asa de Henle también aumenta la concentración iónica de la médula, llegando a estar regulada por la hormona antidiurética en casos de deshidratación (Tuñón, 2020). Como se ha definido anteriormente, a medida que el filtrado desciende por la primera porción del asa de Henle, el agua va saliendo por un aumento de la tonicidad medular, concentrando osmóticamente el filtrado hasta el punto de inflexión del asa de Henle (Pannabecker, 2013). Una vez allí, la porción ascendente del asa de Henle es impermeable al agua, por lo que solo pasarán iones al exterior, reduciendo la capacidad osmótica de este filtrado (Verlander, 2020). Se podría pensar que la absorción de agua por parte de la porción descendente diluiría la tonicidad medular. Sin embargo, gracias a los vasos rectos, pasa directamente a la sangre sin poner en peligro la osmolaridad medular (Tuñón, 2020). El camino de estos vasos es el contrario al de los túbulos renales, compartiendo la misma osmolaridad. En consecuencia, los vasos rectos empiezan a absorber solutos hasta llegar al punto de inflexión del asa de Henle. A partir de allí, absorben agua y se reduce su osmolaridad (Verlander, 2020).

2.4. EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

El pH óptimo para que las células del organismo puedan llevar a cabo sus funciones es 7,4. Cualquier variación producida por el metabolismo u otras alteraciones puede ser corregida de diversas formas como sustancias tampón de las células y, acción del pulmón y del riñón (Hamm, Nakhoul y Hering-Smith, 2015). Como se menciona anteriormente, en el túbulo contorneado proximal se lleva a cabo la recaptación de bicarbonato, mediante un sistema complejo en el que está involucrada la anhidrasa carbónica (Skorecki, Chertow y Marsden, 2016). Por otro lado, el riñón tiene la capacidad de eliminar protones de la sangre, así como los formados durante la recaptación del bicarbonato (Verlander, 2020).

El fosfato es una de las sustancias tampón más importantes para eliminar los hidrogeniones, ya que es capaz de unirse a ellos y facilitar su excreción (Tuñón, 2020). Por otro lado, el amoníaco favorece también este proceso transformándose en ion amonio, favoreciendo la excreción de protones de forma secundaria y la reabsorción de bicarbonato (Weiner y Verlander, 2017). El ion amonio es reabsorbido en la porción ascendente del asa de Henle con el objetivo de aumentar la tonicidad medular (Verlander, 2020).

Por otra parte, el túbulo colector tiene gran cantidad de células intercaladas con anhidrasa carbónica en su interior. Gracias a ello, son capaces de transformar agua y dióxido de carbono en ion bicarbonato y protones. Estos últimos serán eliminados a la luz tubular (Tuñón, 2020). Por ello, en situaciones de acidosis crónica, el funcionamiento de los túbulos colectores va a ser clave para recuperar la homeostasis. No obstante, también es capaz de excretar ion bicarbonato en situaciones de alcalosis. Por tanto, el papel del túbulo colector a la hora de adaptarse a cambios por parte del organismo es primordial (Verlander, 2020).

3. ETIOPATOGENIA

La ERC puede estar originada por diferentes causas, tanto adquiridas como congénitas/familiares. Minkus, Reusch y Horauf (1994), tras analizar 37 riñones de perros con azotemia primaria, estimaron que el 58% presentaba nefritis tubulointersticial crónica, el 28% glomerulonefropatía y el 6% amiloidosis. No obstante, Brown (1999) tras realizar biopsias de forma más temprana en enfermos renales crónicos, detectó enfermedad glomerular en un 50% de los casos. Por otro lado, Polzin (2013) percibe un aumento de las glomerulopatías en determinadas zonas geográficas asociadas a un aumento de los casos de borreliosis (en Estados Unidos) y a leishmaniosis (en Europa). Dibartola y Westropp (2020) establecen en el siguiente orden las principales etiologías de la ERC: nefritis intersticial crónica, pielonefritis crónica,

glomerulonefritis crónica (estas tres son muy difíciles de diferenciar histopatológicamente), amiloidosis, enfermedades congénitas y complicación de la enfermedad renal aguda (Dibartola y Westropp, 2020).

3.1. GLOMERULOPATÍAS

La enfermedad glomerular es una causa muy importante de la ERC. La destrucción de esta estructura puede acabar produciendo azotemia, reducción de la tasa de filtración glomerular y fallo renal. La enfermedad glomerular puede ser inmunomediada o no (Dibartola y Westropp, 2020). Algunos ejemplos de glomerulopatías no inmunomediadas son los depósitos de sustancia

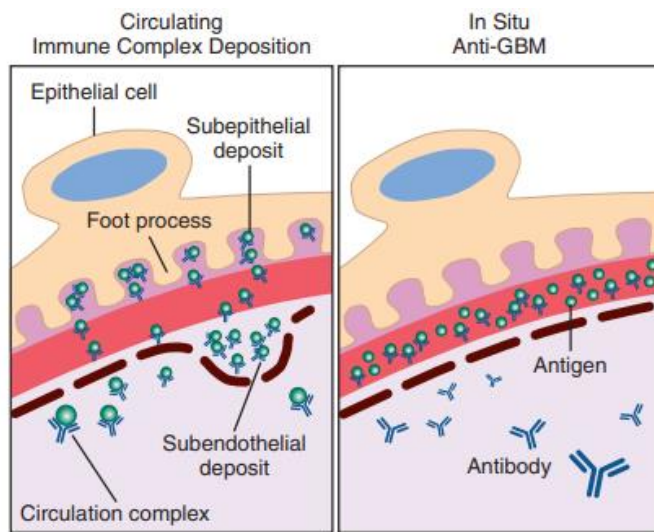


Figura 2: Depósito de inmunocomplejos en el riñón.
(Dibartola y Westropp, 2020)

amiloide y el daño glomerular por hiperfiltración. En cuanto a las glomerulopatías provocadas por inmunocomplejos, hay dos vías por las cuales pueden originarse. Por un lado, los complejos antígeno-anticuerpo, pueden acumularse en el glomérulo habiéndose formado previamente en la circulación (Dibartola y Westropp, 2020). Por otro lado, estas uniones moleculares se pueden originar en el glomérulo

por reacción con antígenos endógenos de las membranas, antígenos endógenos no glomerulares o antígenos exógenos que se acumulan allí, como indican Dibartola y Westropp (2020). (Figura 2).

Una vez se produce el depósito de inmunocomplejos, comienzan una serie de reacciones en cadena que van a mermar la estructura del glomérulo. En primer lugar, la acumulación de estas moléculas altera la carga eléctrica de las membranas glomerulares, permitiendo el paso de proteínas como la albúmina (Dibartola y Westropp, 2020). Además, son capaces por sí mismos de comenzar una respuesta inflamatoria con el objetivo de destruir el antígeno, aunque colateralmente el glomérulo se ve afectado. Los mediadores químicos comienzan a atraer plaquetas, neutrófilos y macrófagos, secretando sustancias nocivas (Dibartola y Westropp, 2020). Por ello, muchas enfermedades infecciosas como la dirofilariosis, la leishmaniosis, la piometra, la erlichiosis o la borreliosis, acaban produciendo daño glomerular. Cuando el

antígeno no se relaciona con ninguna infección se puede definir la enfermedad como idiopática (Dibartola y Westropp, 2020). El acúmulo progresivo de inmunocomplejos junto con el aumento de los mediadores de la inflamación derivan en esclerosis glomerular. La obstrucción de los capilares glomerulares deriva en isquemia tubular, tubulonefritis intersticial y, finalmente, ERC. Sin embargo, si se frena a tiempo la causa que origina la formación de estos inmunocomplejos, la enfermedad puede resolverse (Dibartola y Westropp, 2020).

3.2. AMILOIDOSIS

Según Dibartola y Westropp (2020), la amiloidosis se define como un conjunto de enfermedades causadas por un acúmulo de fibrina extracelular a partir de la polimerización de subunidades proteicas, con una conformación biofísica especial llamada beta-amiloide. Esta conformación es clave en su diagnóstico por tinción, además le otorga resistencia a la proteólisis e insolubilidad. Su diagnóstico se basa en la fluorescencia verde obtenida tras la tinción con rojo Congo, visualizado bajo luz polarizada (Lachmann et al., 2007). Se conocen varios tipos de amiloidosis, la más frecuente en perros es la reactiva, caracterizada por acúmulo de proteína amiloide tipo A. Algunas razas con predisposición son: Shar Pei, Beagle y el galgo inglés (Dibartola y Westropp, 2020). Esta proteína amiloide tipo A sérica es sintetizada por el hígado en caso de afección tisular y, en casos de inflamación o neoplasia, su concentración en sangre aumenta exponencialmente. Esta forma es la precursora de la forma patológica, por lo que procesos crónicos pueden estimular el acúmulo de sustancia mieloide (Dibartola y Westropp, 2020).

3.3 CRONIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

A pesar de considerarse en muchos casos reversible, la insuficiencia renal aguda puede suponer el inicio del deterioro renal, por lo que si posteriormente hay recaídas o la afección no se soluciona del todo, es muy probable que el paciente con el paso de los años desarrolle la ERC (Dibartola y Westropp, 2020). Algunas de las causas más importantes de insuficiencia renal aguda son las nefrotoxinas (etilenglicol, anfotericina b, hipercalcemia, fármacos antitumorales y metales pesados), la isquemia (deshidratación, traumas, anestesia, sepsis, shock, hemorragias, cirugía), los tumores y otros (leptospirosis, borreliosis) (Polzin, 2017). La insuficiencia renal aguda puede pasar por varias fases. La fase latente representa el periodo de tiempo en el que el riñón se ve expuesto a agentes nocivos, produciéndose la destrucción de sus estructuras sin mostrar signos clínicos, siendo reversible (Dibartola y Westropp, 2020). La fase de mantenimiento va a ser crucial, ya que marcará la supervivencia del animal. Si el daño renal no ha sido muy severo y se corrigen las alteraciones prerrenales, el paciente pasa a la fase de recuperación, llevándose a cabo en un plazo de 1 a 3 semanas. Sin embargo, su funcionalidad

renal no se restablece plenamente, por lo que en muchos casos quedan como pacientes renales crónicos. Por otro lado, si la destrucción celular es muy severa, el animal no puede hacerle frente y no sobrevive (Dibartola y Westropp, 2020).

3.4. PATOLOGÍAS CONGÉNITAS Y FAMILIARES

Estas patologías no suelen ser muy comunes, pero tienen mucha relación con determinadas razas. La amiloidosis, como se ha indicado anteriormente, tiene influencia genética en Shar Pei, Beagle y galgo inglés (Dibartola y Westropp, 2020). Los desórdenes de la membrana basal del riñón son característicos del Samoyedo, Rottweiler, Bull Terrier, Bullmastiff, Dálmata, Dóberman y Pincher. La glomerulopatía juvenil afecta sobre todo a Irish Soft Coated Wheaten Terrier debido a una mutación genética en los genes NPHS1 y KIRREL2 (Dibartola y Westropp, 2020).

Por otra parte, los cistoadenocarcinomas renales múltiples tienen una elevada prevalencia en el Pastor Alemán y la enfermedad renal poliquística es característica del Bull Terrier y del West Highland White Terrier (Dibartola y Westropp, 2020).

En un estudio realizado por Lingaas (2023), se realizó una investigación basándose en la inferencia Bayesiana, en la que se aislaron 21 regiones genéticas (loci) relacionadas con la ERC en la raza Bóxer. Estos loci son capaces de explicar un 57% de la variación fenotípica. Además, este estudio afirma que la fuerte selección genética ejercida en determinadas razas de perros ha favorecido la perpetuación de estas regiones genéticas, ya que se ven muy aumentadas en los perros de raza respecto al lobo (Lingaas et al., 2023).

Una vez detectadas estas 21 regiones relacionadas con la enfermedad, se comparó con 75 razas más. Los resultados demuestran que estas razas con predisposición genética a la afección presentan los siguientes loci según Lingaas et al. (2023) (Figura 3): Cavalier King Charles Spaniels (22 loci), Border Collie (22 alelos) y Shi Tzu (20 alelos). No obstante, en otras razas con predisposición genética no existe tanta correlación, como en Schanuzer en miniatura y en Labrador Retriever. Todo ello indica que sigue existiendo cierta heterogeneidad entre razas a pesar de coincidir en alguna de ellas, por lo que la asociación de la ERC con estos marcadores aún debe ser verificada (Lingaas et al., 2023).

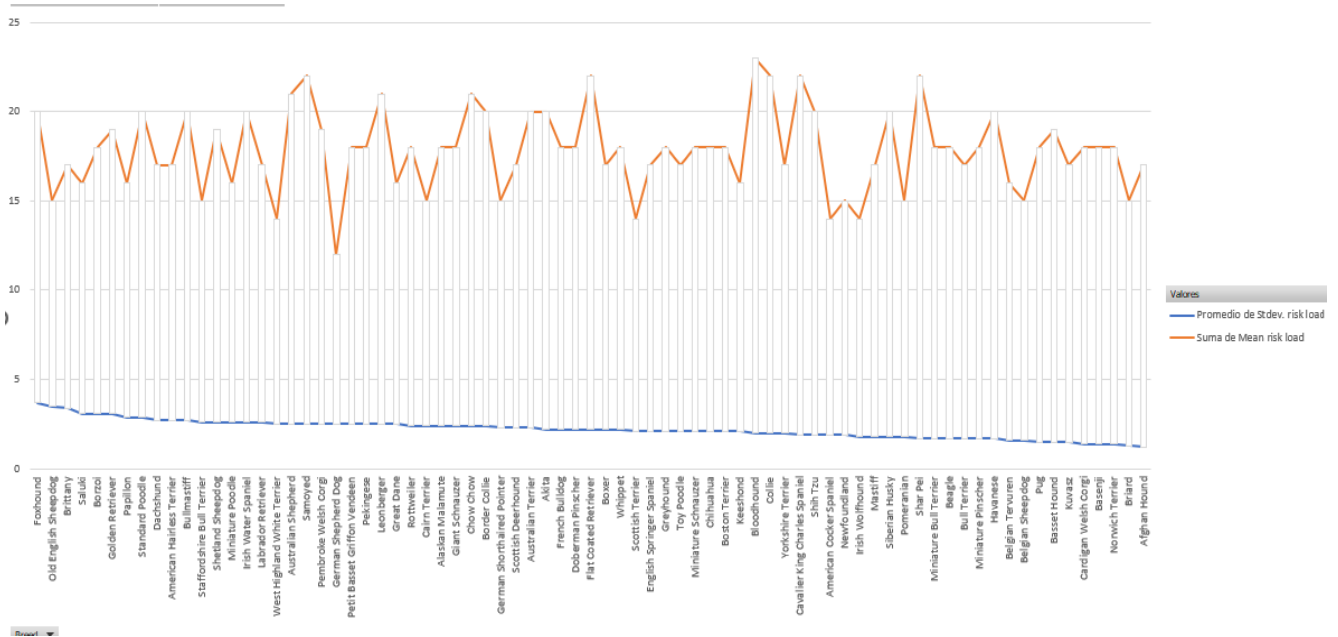


Figura 3: Relación entre el número de alelos (naranja) y la tendencia a padecer ERC (azul).
 Extraído de (Lingaas et al., 2023).

3.5. TUMORES RENALES

Las neoplasias primarias renales, según el estudio de Meuten (2002), son bastante infrecuentes, con un porcentaje de entre el 0,3 y el 1,5% de todas las neoplasias caninas. El más común de estos tumores primarios renales, atendiendo al trabajo de Bryan et al. (2006), es el carcinoma de células renales, seguido de los adenomas, los oncocitomas, los nefroblastomas, el carcinoma de células de transición, los linfomas y los sarcomas. Los pacientes con carcinoma de células renales pueden tener metástasis a pulmón, por lo que la radiografía de tórax en estos casos es clave (Klein et al., 1988). La ecografía es la técnica de elección para el estudio de la oncología renal, ya que permite clasificar al enfermo, examinando linfonodos regionales y órganos abdominales y, además, es muy útil en la obtención de muestras por punción (Taylor, Lara-Garcia y Benigni, 2014). La combinación de renomegalia, focos de lesiones hipoeoicas y patrón bilateral sugiere ecográficamente un linfoma renal, no obstante, deben realizarse pruebas más específicas como la biopsia renal (Bryan et al., 2006).

3.6. PIELONEFRITIS

La pielonefritis suele aparecer cuando las bacterias responsables de infecciones urinarias en vías bajas ascienden hasta llegar al riñón (Dibartola y Westropp, 2020). Concretamente, la médula es más sensible que la corteza a la infección, ya que las condiciones de pH y osmolaridad en esta

estructura dificultan el trabajo de las células del sistema inmune (Dibartola y Westropp, 2020). En un estudio llevado a cabo por Bouillon et al. (2018), en el que realizó un cultivo de 22 riñones de pacientes con pielonefritis, el 79% de las muestras resultaron positivas. *Escherichia coli* fue la bacteria más aislada (37%), seguida de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* y *Proteus mirabilis*. Algunos animales presentaban infecciones mixtas de tres o más bacterias (21%), de tres bacterias (14%) o de dos (7%), y de los 6 perros con muestras negativas, 4 habían recibido previamente antibioterapia (Bouillon et al., 2018).

4. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la ERC varía en función de los datos tenidos en cuenta. O'Neill et al. (2013) estima que la prevalencia de la ERC en perros es próxima al 0,37%. Sin embargo, otros autores como Lund et al. (1999), describen porcentajes del 0,5% al 0,7%. Por otro lado, los datos obtenidos en Estados Unidos por Brown (2007) estiman de un 0,5% a un 1,5%, mientras que el trabajo de O'Neill et al. (2013) en Reino Unido, habla de un 0,22% a un 1,44%. Por lo que existe cierta variación entre países. Hay que añadir que la edad es un factor diferencial en la prevalencia de esta enfermedad. De este modo, los perros mayores de 12 años tienen 5,55 veces más probabilidad de ser enfermos renales crónicos en comparación a los de 7 a 12, mientras que los perros de entre 4 y 7 años tienen 5 veces menos probabilidad de padecer la enfermedad en relación con la franja de edad de referencia (O'Neill et al., 2013). En otro trabajo de Brown (2007), se establecen porcentajes atendiendo al rango de edades: 18% menos de 4 años, 17% entre 4 y 7 años, 20% entre 7 y 9 años, 45% más de 10 años.

En cuanto a las razas con mayor predisposición, O'Neill et al. (2013) destaca la tendencia a padecer la ERC de los Cocker Spaniel y los King Charles Spaniel. Además, Lingaas et al. (2023) a lo hora de comparar la correlación genética de las distintas razas, también atribuye una gran prevalencia a las siguientes: Bloodhound, King Charles Spaniel, Collie, Flat Coated Retriever, Samoyedo, Shar Pei, Australian Shepherd, Chow Chow, Leonberger, Akita Inu, Australian Terrier, Border Collie y Bullmastiff.

5. CONSECUENCIAS CLÍNICAS Y CUADRO CLÍNICO

Los signos clínicos relacionados más frecuentemente con esta patología son los vómitos (50%), la poliuria-polidipsia (43,9%) y la disminución del apetito (39,5%). Con menor frecuencia aparecen la diarrea/melena (37,3%), la pérdida de peso (28,9%), la depresión (21,9%), la incontinencia urinaria (19,7%), la halitosis (11,8%) y la palidez de mucosas (3,9%) (O'Neill et al., 2013). Por otro lado, O'Neill et al. (2013), describe que las enfermedades concomitantes

asociadas a la ERC más frecuentes son la gingivitis/periodontitis (30,3%), la enfermedad cardiaca (29,8%) y las afecciones musculoesqueléticas.

Además, Dibartola y Westropp (2020) apuntan la poliuria-polidipsia como motivo principal de consulta por parte de los propietarios. Esta se puede relacionar con nicturia, provocando que el animal despierte a su propietario durante la noche para salir a orinar. Los siguientes signos más observados se atribuyen a la azotemia, como pueden ser vómitos, anorexia, pérdida de peso y letargia. Otros signos que se describen con frecuencia son el mal aspecto del pelo, la deshidratación, las úlceras orales y la palidez de mucosas. En menor medida se observan la osteodistrofia fibrosa y la ascitis (Dibartola y Westropp, 2020).

Utilizando esta información como introducción, a continuación, se presentan de forma detallada las consecuencias clínicas y el cuadro clínico de la ERC.

5.1. POLIURIA, POLIDIPSIA Y NICTURIA

Estos signos clínicos son los primeros en ser percibidos por los propietarios en la mayoría de los casos. La falta de concentración de la orina se produce por múltiples factores. En primer lugar, las alteraciones funcionales de las nefronas derivan en una incapacidad para filtrar la sangre, dejando pasar hacia las luces tubulares moléculas de gran tamaño, capaces de generar una elevada presión osmótica en la luz y atrayendo agua en grandes cantidades (Dibartola y Westropp, 2020). En segundo lugar, la hipertonicidad medular del riñón se ve comprometida por la pérdida de sustancias de forma indiscriminada a través de la orina. Si a ello se le suma la hipertensión vascular, ambos factores favorecen la poliuria (Dibartola y Westropp, 2020). Por último, se produce una falta de respuesta por parte del riñón a la hormona antidiurética (Meyer, Scholey y Brenner, 1991). La polidipsia es la forma de compensar esta pérdida de líquidos, de forma que, si el animal no consume el volumen de agua suficiente, se desencadena la deshidratación. Algunos perros en fases terminales de la enfermedad son incapaces de concentrar la orina de forma fisiológica, derivando en desequilibrios electrolíticos como la hiponatremia (Polzin, 2017).

5.2. SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA

Los síntomas gastrointestinales son los más destacados de la uremia. Algunos de ellos son las náuseas, los vómitos, el apetito reducido, la estomatitis, la ulceración gastrointestinal, la diarrea y la colitis (Polzin, 2017). Un estudio llevado a cabo por Anderstam, Mamoun y Bergstrom (1996), utilizando ratones como biomodelo, describe la presencia de un péptido llamado “factor anoréxico” en pacientes urémicos que puede reducir el apetito. Otro estudio llevado a cabo por

Wolf et al. (2002), relaciona los niveles elevados de leptina en pacientes renales crónicos con la anorexia. En este caso, los vómitos son frecuentes y se relacionan con las toxinas urémicas que actúan en los quimiorreceptores eméticos medulares y con la gastroenteritis urémica (Polzin, 2017). Su severidad se relaciona con el nivel de azotemia, llegando a aparecer vómitos con sangre si la afección de la mucosa digestiva es grave. Por último, el vómito puede agravar la polidipsia, producir deshidratación y elevar los niveles de uremia y azotemia prerrenal (Polzin, 2017).

Otro síntoma digestivo de la ERC son las úlceras orales, que se forman a causa de la secreción de urea en la cavidad oral. En situaciones de uremia, las células epiteliales de la boca secretan este metabolito, de tal forma que la flora microbiana lo metaboliza en forma de amoníaco, un compuesto químico nocivo para las mucosas (Dibartola y Westropp, 2020). Este mecanismo patogénico también es el responsable de la enteritis hemorrágica en pacientes azotémicos, ya que el amoníaco afecta a la mucosa entérica de igual forma (Dibartola y Westropp, 2020).

En lo referente a la gastritis urémica, parece que tiene otros mecanismos de acción. Atendiendo al trabajo de Peters et al. (2005), los hallazgos encontrados al analizar esta patología al microscopio son la mineralización de la mucosa, la submucosa y los vasos sanguíneos, acompañado de edema y atrofia glandular. Así, la mineralización se puede relacionar con la descompensación de calcio respecto al fósforo, junto con un aumento de la gastrina por la incapacidad de filtración renal, por lo que intervienen más factores que la secreción de amoníaco (Goldstein, Marks y Kass, 1998).

Por último, la enterocolitis urémica se relaciona con la aparición de diarrea, siendo menos frecuente que la gastritis urémica. El mecanismo patogénico es similar al del resto de afecciones digestivas anteriormente citadas, llegando a observar heces con sangre si la azotemia es muy acusada (Polzin, 2017).

5.3. ANEMIA

La anemia es frecuente en perros con ERC, de modo que su magnitud aumenta en los estados más avanzados. Atendiendo al trabajo de Renke y Denker (2014), en humanos aparece cuando la capacidad renal disminuye un 40%. A partir de ahí, es proporcional al deterioro del órgano. La anemia se caracteriza por ser normocítica, normocrómica y no regenerativa. Al analizar la médula ósea, se encuentra una reducción de los precursores de eritrocitos, sin embargo, no se ven afectados los precursores de las células blancas o los megacariocitos. La principal causa de anemia en la ERC es la reducción en la síntesis de eritropoyetina (EPO) por parte del riñón. Los niveles séricos de esta hormona en pacientes anémicos renales están por debajo de lo normal,

por lo que el animal no es capaz de producir glóbulos rojos en cantidades suficientes (King et al., 1992). Por otro lado, no solo el déficit de esta hormona es responsable de la anemia; la reducción de la vida media de los eritrocitos, las deficiencias nutricionales, los factores inhibidores de la EPO en el plasma urémico, la pérdida de sangre y la mielofibrosis también participan en este proceso (Polzin, 2017).

5.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los mecanismos más importantes que influyen en la hipertensión arterial son la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la retención de líquidos y un aumento de la actividad del sistema simpático (Neumann et al., 2004). En cuanto al eje renina-angiotensina-aldosterona, se cree que los aumentos de la primera hormona se deben a alteraciones de los capilares y las membranas tubulares del riñón. No obstante, se han detectado niveles séricos normales de esta hormona en sangre mientras que la aldosterona superaba el rango normal en pacientes renales hipertensos (Polzin, 2017). En un estudio de Cortadellas, Fernández del Palacio y Bayón (2006), se afirma que los perros con enfermedad glomerular tienen un elevado riesgo de sufrir hipertensión. Siendo así los órganos más afectados por un aumento de la presión arterial los ojos, el sistema nervioso, los riñones y el sistema cardiovascular (Polzin, 2017).

5.5 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO RENAL

El factor desencadenante del hiperparatiroidismo secundario renal es el aumento del fósforo en sangre, consecuencia de una disminución de su tasa de filtración glomerular (Geddes et al., 2013). Este incremento produce una serie de reacciones hormonales que derivan en una reducción de la producción de calcitriol, dando lugar a la aparición de los síntomas de esta patología (Nagode, Chew y Podell, 1996). Así, la glándula paratiroidea, para reducir la cantidad de fósforo en sangre, estimula la producción renal de alfa-hidroxilasa que, a su vez, promueve la síntesis de calcitriol en los túbulos. Sin embargo, con el avance progresivo de la enfermedad, los túbulos pierden la capacidad de producir calcitriol, por lo que la acción de la glándula paratiroides no se inhibe. Este suceso promueve la liberación de calcio por parte del hueso, hasta que sus niveles son elevados (Nagode, Chew y Podell, 1996). En consecuencia, el animal comienza a padecer osteodistrofia fibrosa, siendo los huesos más afectados el cráneo y la mandíbula. Otras alteraciones relacionadas con la osteodistrofia renal son los quistes óseos, el dolor, las deformidades, las fracturas, los problemas de crecimiento, la letargia, la pérdida de peso, la anorexia y la inmunodeficiencia (Nagode, Chew y Podell, 1996).

6. DIAGNÓSTICO

Con la realización de un diagnóstico efectivo se puede ajustar el tratamiento y mejorar el pronóstico de la enfermedad. Así, los pasos a seguir a la hora de diagnosticar la ERC son la confirmación de la presencia de la enfermedad renal, la diferenciación entre proceso agudo y crónico, la valoración de la ERC, la identificación de alteraciones bioquímicas y hematológicas, la búsqueda del origen de la enfermedad y el hallazgo de enfermedades concomitantes (Polzin, 2017).

6.1. HEMOGRAMA

Es una prueba fundamental en la clínica diaria. El principal rasgo del hemograma es una anemia, normocítica, normocrómica y no regenerativa. Esta puede ser explicada por la incapacidad del riñón para sintetizar EPO, además de tratarse de un proceso crónico, acompañado de la pérdida de sangre por la acción del amoniaco en las mucosas (Polzin, 2017).

6.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS EN SANGRE

6.2.1 ELECTROLITOS

Un riñón afectado no podrá llevar a cabo sus funciones, por lo que en muchos casos se puede detectar un desequilibrio electrolítico importante como hiperfosfatemia, hiper/hipocalemia, acidosis metabólica, hipo-hipercalcemia, descenso de bicarbonato (Polzin, 2017).

6.2.2. CREATININA SÉRICA

Es uno de los principales marcadores de enfermedad renal, además de ser clave para determinar la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, los aumentos de creatinina en sangre solo se manifiestan con el 75% de daño renal, por lo que no es uno de los más precoces. La relación entre esta molécula y la tasa de filtración se acerca al 100%, es decir, la concentración de creatinina en sangre es la misma que en la orina. Por consiguiente, cuando se reduce la tasa de filtración glomerular un 50%, la concentración de creatinina en sangre asciende al doble (Dibartola y Westropp, 2020). Algunas de las limitaciones de la creatinina como marcador de daño renal a tener en cuenta son la aparición muy tardía de un aumento considerable en el plasma, la influencia de otros factores como la raza o la masa muscular en su concentración y, por último, si el rango de creatinina es muy amplio, se pierde sensibilidad (Dibartola y Westropp, 2020).

Otra función importante de esta molécula es su uso para estadificar a los enfermos. Atendiendo a la clasificación realizada por IRIS (2023a), la creatinina, junto al SDMA nos puede ayudar a clasificar a los enfermos renales (Tabla 1). Gracias a esta forma de encuadrar a los pacientes, los protocolos terapéuticos se ajustan más al estado del animal, consiguiendo mejores resultados.

Tabla 1: Clasificación IRIS de pacientes renales según sus niveles de creatinina sérica y dimetilarginina simétrico (SDMA)(IRIS, 2023a).

Stage	Blood creatinine*		Comments
	$\mu\text{mol/l}$	mg/dl	
	SDMA [#] $\mu\text{g/dl}$		
	Dogs	Cats	
1	<125	<140	Normal blood creatinine or normal or mild increase blood SDMA. Some other renal abnormality present (such as, inadequate urinary concentrating ability without identifiable non-renal cause (in cats not dogs), abnormal renal palpation or renal imaging findings, proteinuria of renal origin, abnormal renal biopsy results, increasing blood creatinine or SDMA concentrations in samples collected serially). Persistently elevated blood SDMA concentration (>14 $\mu\text{g/dl}$) may be used to diagnose early CKD
	<1.4	<1.6	
	<18	<18	
2	125 – 250	140 – 250	Normal or mildly increased creatinine, mild renal azotemia (lower end of the range lies within reference ranges for creatinine for many laboratories, but the insensitivity of creatinine concentration as a screening test means that patients with creatinine values close to the upper reference limit often have excretory failure). Mildly increased SDMA. Clinical signs usually mild or absent.
	1.4 – 2.8	1.6 – 2.8	
	18 - 35	18 - 25	
3	251 – 440	251 – 440	Moderate renal azotemia. Many extrarenal signs may be present, but their extent and severity may vary. If signs are absent, the case could be considered as early Stage 3, while presence of many or marked systemic signs might justify classification as late Stage 3.
	2.9 – 5.0	2.9 – 5.0	
	36 - 54	26 - 38	
4	>440	>440	Increasing risk of systemic clinical signs and uremic crises
	>5.0	>5.0	
	>54	>38	

SDMA: Dimetilarginina simétrico.

6.2.3. NITRÓGENO UREICO EN SANGRE (BUN)

El nitrógeno ureico en sangre (BUN) habitualmente se ha tenido en cuenta a la hora de medir la tasa de TFG. No obstante, se ha comprobado que la concentración de urea en sangre depende de más factores, como la ingesta proteica del paciente, la reabsorción tubular, las hemorragias gastrointestinales, la perfusión renal, la función hepática, los fármacos y la concentración en orina (Polzin, 2017). Por lo tanto, al no depender sólo del riñón, Concordet et al. (2008) llega a la conclusión de que es más beneficioso medir la creatinina sérica en solitario que junto al BUN. Ahora, el BUN se relaciona con la concentración de toxinas ureicas en sangre, por lo que aporta información para la sintomatología y el pronóstico (O'Neill et al., 2013).

La azotemia, definida como un aumento de los valores de BUN y de la creatinina en sangre, puede aparecer en ausencia de la enfermedad renal, siendo el caso de la azotemia prerrenal (deshidratación, mala perfusión renal, insuficiencia cardiaca, shock), la azotemia postrenal

(obstrucción de vías urinarias bajas, paso de orina a tejidos adyacentes por fugas) o la uremia no relacionada con enfermedad renal. Es por ello por lo que se deben utilizar otros marcadores de lesión más específicos del riñón, consiguiendo una mayor sensibilidad y fiabilidad diagnóstica (Yerramilli et al., 2016).

6.2.4. DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA)

El proceso de degradación proteica, en este caso de la arginina, deriva en la formación de moléculas como la dimetilarginina simétrica, también conocida como SDMA (del inglés *symetric dimetilarginine*) (Michael et al., 2022). Esta molécula es eliminada en un 90% por el riñón, sin reabsorción, por lo que puede ser utilizada como un marcador de la TFG, llegando a superar la correlación de la creatinina, como afirma el estudio realizado por Tatematsu et al. (2007). Por lo tanto, la SDMA es considerada como un marcador precoz de la ERC en perros. Si se tiene en cuenta que la creatinina aparece aumentada con una disminución del 75% de la TFG, la SDMA aparece cuando se reduce un 30-40%, según diferentes autores (Nabity et al., 2015)(Relford, Robertson y Clements, 2016).

Por otro lado, un estudio realizado por Hall et al. (2014) detalla que la SDMA detecta 10 meses antes la enfermedad que la creatinina sérica. Además, este nuevo marcador no se ve influenciado por la disminución de la masa muscular, por lo que permite dictaminar de forma más específica el estadio del paciente (Schwedhelm y Böger, 2011). Por todo ello, la SDMA debe ser incluida en el diagnóstico, la estadificación (Tabla 1), la monitorización y el pronóstico de los enfermos renales crónicos (Michael et al., 2022)(IRIS, 2023a).

6.2.5. ACIDOSIS METABÓLICA

El fallo renal inhibe la capacidad de este órgano de eliminar hidrogeniones y la reabsorción de bicarbonato (Loniewski y Wesson, 2014). Además, la retención de fosfato y diferentes ácidos promueve la reducción de pH en la sangre (Fettmann et al., 1992). Hay que añadir que promueve el catabolismo de proteínas con el objetivo de aportar al hígado glutamina y de favorecer la síntesis de amoníaco. Por último, puede suprimir la síntesis de albúmina sérica (Polzin, 2017). Loniewski y Wesson (2014) en su estudio en humanos han encontrado indicios de que la acidosis metabólica acelera la progresión de la patología.

6.2.6. HIPERFOSFATEMIA

El aumento de fosfato en sangre por incapacidad del riñón de excretarlo se manifiesta cuando se reduce a un 20% la TFG. La hiperfosfatemia en la ERC se relaciona con peores pronósticos tanto en perros como en humanos (Da et al., 2015).

6.2.7. NUEVOS MARCADORES SÉRICOS

La necesidad de diagnosticar la ERC de forma más temprana lleva a muchos investigadores a buscar nuevos marcadores en suero. Algunos de los últimos estudios realizados desvelan cuáles pueden ser utilizados en un futuro con cierta eficacia.

En primer lugar, la cistatina C se trata de una proteasa eliminada por el glomérulo que es escasamente reabsorbida. Por este motivo, estudios recientes describen esta molécula como un complemento de la creatinina sérica para conocer la TFG (Pelander et al., 2019). Por otro lado, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), se ha estudiado en profundidad como un marcador de ERC (Finch, Syme y Elliot, 2018). FGF23 se libera en los osteocitos ayudando en la regulación de los niveles de fósforo y disminuye su concentración en sangre mediante la limitación de su reabsorción en los túbulos (Pereira et al., 2009). En pacientes enfermos se manifiesta un aumento significativo de FGF23 respecto a los sanos (Dittmer, Perera y Elder, 2017). Además, según el estudio realizado por Rudinsky (2018), el aumento de la concentración de este factor está relacionado con un peor pronóstico.

Por último, la uromodulina también aparece como un marcador precoz de ERC que, en este caso, tiene una relación negativa con el avance de la enfermedad. Según un estudio realizado por Seo et al. (2022), existe una correlación entre el grado de ERC y la disminución de esta molécula en suero. Esto se debe a que un porcentaje de uromodulina producida en el riñón se reabsorbe en condiciones fisiológicas, por lo que, en caso de pérdida de funcionalidad renal, su concentración en sangre baja (Seo et al., 2022).

6.3. URIANÁLISIS

La medición de la densidad urinaria, junto a la determinación de la creatinina sérica, resulta de gran importancia en el diagnóstico de la ERC. La mayoría de los enfermos renales caninos presentan valores entre 1006 y 1020, no obstante, en estadios avanzados es habitual encontrar isostenuria (1008-1012) (Polzin, 2017). Una función de la densidad urinaria es cuantificar la funcionalidad renal, ya que, si los niveles de urea y creatinina en sangre están aumentados y la densidad urinaria es alta o normal, el problema no se encuentra en el riñón (Dibartola y Westropp, 2020). Por otro lado, estudios recientes aseguran que la presencia de isostenuria aparece cuando el daño renal es de un 66%, respecto al 75% de lesión que provoca el aumento de creatinina sérica, por lo que la densidad urinaria se considera un marcador de lesión renal más precoz en este caso (IRIS, 2023a).

A la hora de analizar el sedimento urinario en estos pacientes, podemos encontrar hallazgos compatibles con la enfermedad, además de orientarnos sobre su origen. Algunos de ellos son la proteinuria, la cilindruria, la hematuria, la piuria, la glucosuria, la cistinuria o la bacteriuria (Polzin, 2017).

IRIS (2023a) también tiene en cuenta el ratio proteína-creatinina (UP/C) para subclasificar a los enfermos renales crónicos. Lo primero de todo es realizar un urianálisis o cultivo bacteriano para descartar otras causas de proteinuria. Si el UP/C se encuentra por debajo de 0,2, consideramos al paciente como no proteinúrico; si está entre 0,2 y 0,5, es un animal dudoso o al límite de la proteinuria; y en caso de superar el valor de 0,5, se considera al paciente como proteinúrico (Tabla 2) (IRIS, 2023a).

Tabla 2: Subestadios clínicos de la ERC en función de los valores de UP/C (IRIS, 2023a).

UP/C value		Substage
Dogs	Cats	
<0.2	<0.2	Non-proteinuric
0.2 to 0.5	0.2 to 0.4	Borderline proteinuric
>0.5	>0.4	Proteinuric

UP/C: ratio proteína-creatinina

Esta interpretación se traduce en que la creatinina en orina tiene que ser cinco veces superior a la proteína. Si no es así, puede existir un problema de pérdida de proteína por el riñón. Los animales con niveles de UP/C al límite, deben ser reevaluados cada dos meses (Duffy, Specht y Hill, 2015).

6.4.HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La ERC es una de las principales causas de hipertensión en perros (Polzin,2017). Esta se define como un aumento de la presión arterial sistólica. Varios estudios coinciden en el establecimiento de valores estándar para la presión arterial sistólica de 111 a 160 mmHg, utilizando diferentes métodos como la oscilometría, la medición intraarterial y el Doppler (Acierno et al., 2018). Se deben realizar de 5 a 10 mediciones, teniendo en cuenta el valor de la frecuencia cardiaca (Acierno et al., 2018). Existen tres tipos de hipertensión, la asociada al estrés o cambios en el ambiente, la secundaria a otras enfermedades y la idiopática (Acierno et al., 2018). En el caso de la ERC, el 50% de los pacientes padecen hipertensión arterial (Acierno et al., 2018).

La presión arterial debe ser medida varias veces durante varias semanas. Además, para reducir los efectos de posibles estímulos externos sobre esta, la medición se debe realizar en un ambiente tranquilo, silencioso y procurando que el animal no esté agitado (Acierno et al.,2018). Como se ha explicado anteriormente en el apartado de signos clínicos, el control de la hipertensión debe ser clave para mejorar el pronóstico del paciente. IRIS (2023a) se basa en el grado de hipertensión del paciente para definir el subestadio de la ERC (Tabla 3).

Tabla 3: Subestadios clínicos de la ERC en función de los valores de presión arterial sistólica (IRIS,2023a).

Systolic Blood Pressure mmHg	Blood Pressure Substage	Risk of Future Target Organ Damage
<140	Normotensive	Minimal
140 – 159	Prehypertensive	Low
160 – 179	Hypertensive	Moderate
≥ 180	Severely hypertensive	High

mmHg: milímetros de mercurio. Unidad manométrica de presión.

6.5. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La ecografía es una de las técnicas fundamentales para diagnosticar la ERC. El aumento de la ecogenicidad es uno de los signos más destacados (Polzin, 2017). En la ERC, tanto la corteza como la médula se vuelven hiperecoicas, reduciendo la diferenciación del borde corticomedular. Un riñón pequeño, irregular e hiperecoico puede sugerir una nefritis intersticial crónica. También pueden distinguirse zonas de mineralización próximas a la zona de recolección, que son indistinguibles de nefrolitos (Figura 4) (Pennick y d'Anjou, 2015).

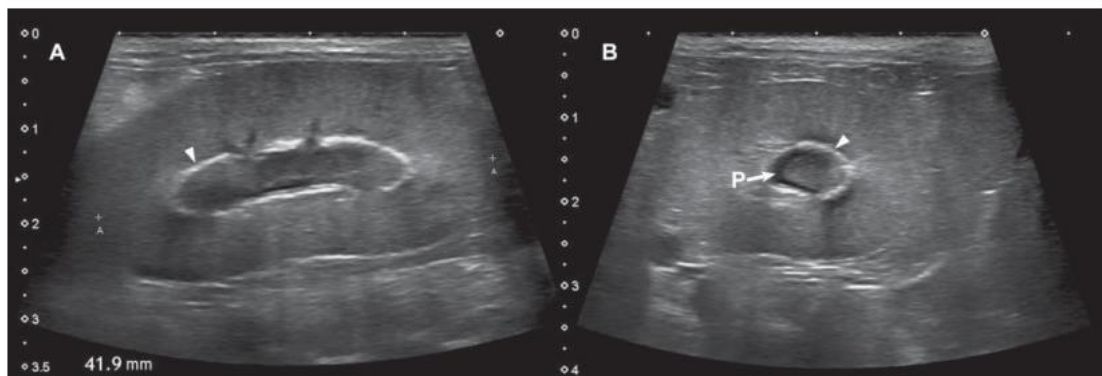


Figura 4: Imágenes ecográficas de un riñón de perro con ERC (Pennick y d'Anjou, 2015).

Por otro lado, la radiografía es muy útil para medir los riñones de forma proporcional al tamaño del animal, usando como referencia la vertebra L2 en vista dorsoventral. En el perro, el riñón izquierdo se localiza entre L2 y L5, a diferencia del riñón derecho, que está más craneal y se observa con más dificultad entre T13 y L3. En esta proyección radiográfica, se considera un tamaño renal normal cuando es de 2,5 a 3,5 veces superior al diámetro de la segunda vértebra lumbar. Por lo tanto, variaciones en el tamaño o en la forma pueden ser indicios de ERC (Dibartola y Westropp, 2020).

6.6. BIOPSIA RENAL Y ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

La biopsia puede ser una herramienta fundamental de diagnóstico, sobre todo encaminada a encontrar el origen de la enfermedad (Chakrabarti, Syme y Brown, 2013). Una ventaja de este tipo de diagnóstico es la precisión a la hora de describir la etiología, ya que permite diferenciar, por ejemplo, entre glomerulonefritis membranosa (Figura 5A) y glomeruloesclerosis (Figura 5B).

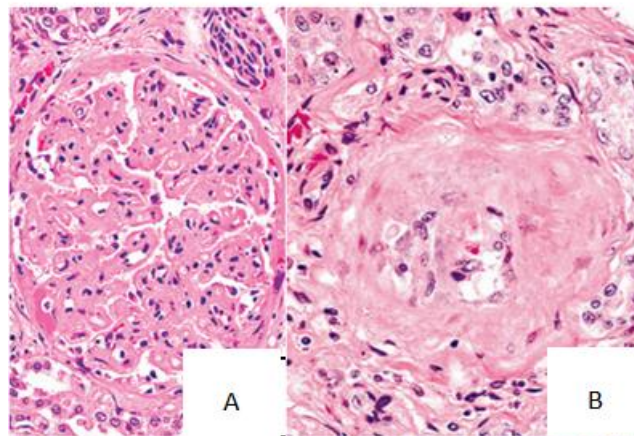


Figura 5: Cortes histopatológicos sobre glomerulonefritis membranosa (A) y glomeruloesclerosis (B) (Breshears y Confer, 2017).

La primera se caracteriza por un engrosamiento hialino de la membrana de los capilares glomerulares y puede darse en perros con dirofilariosis. Mientras que la glomeruloesclerosis es un patrón muy identificativo de la ERC por la disminución de la celularidad y la reducción de las membranas glomerulares por hialinización, en consecuencia de un aumento de tejido fibrótico. De este modo, estos glomérulos ya no son funcionales (Breshears y Confer, 2017).

Otra enfermedad que se puede diagnosticar por histopatología es la amiloidosis. En este caso, todos los glomérulos se expanden por el acúmulo de sustancia amiloide, formando estructuras prácticamente acelulares. El amiloide se tiñe de naranja con la tinción rojo Congo, técnica utilizada para confirmarlo (Figura 6A). Estos depósitos tienen birrefringencia verde clara al observarlos bajo luz polarizada (Figura 6B). Además de para estas lesiones, también sirven para

describir procesos tumorales y analizar en profundidad la malignidad de los mismos (Breshears y Confer, 2017).

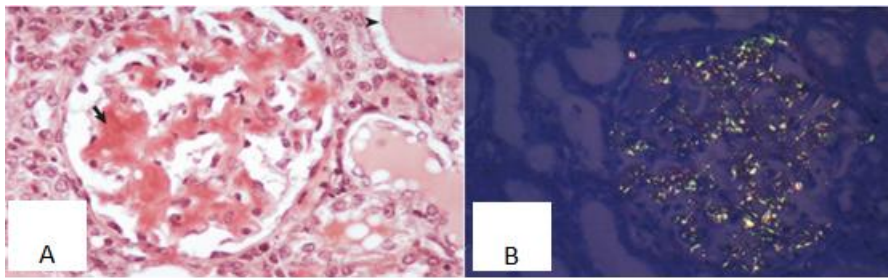


Figura 6: Tinción Rojo Congo en depósito amiloide renal (A) y birrefringencia verde bajo luz polarizada (B) (Breshears y Confer, 2017).

7. TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERC persigue el retraso de la progresión de la enfermedad o la reducción de los signos clínicos, con la consiguiente mejora de la calidad de vida del perro (IRIS, 2023b). Asimismo, tiene como objetivo el mantenimiento del equilibrio de los líquidos, los electrolitos, el pH, el BUN o la creatinina sérica. Además, encontrar el origen de la enfermedad y establecer un tratamiento etiológico puede servir de gran ayuda para frenar el avance de la ERC (IRIS, 2023b). Teniendo en cuenta todo ello, se puede realizar un planteamiento terapéutico individualizado y adaptado en todo momento a la evolución de la enfermedad en el paciente, siendo de vital importancia concienciar al propietario sobre la necesidad de su cumplimiento y del seguimiento por parte de su mascota (Polzin, 2013).

7.1. TERAPIA DIETÉTICA

La dieta renal ha conseguido mejorar el pronóstico de la enfermedad de forma considerable (Polzin, 2013). Una de las primeras características de este tipo de dieta es la reducción de fósforo en su fórmula con el objetivo de reducir la hiperfosfatemia, disminuyendo la mortalidad (Geddes et al., 2013). Por otro lado, la suplementación con ácidos grasos Omega 3 ha demostrado tener beneficios en el tratamiento de la ERC, llegando a tener mayores tasas de supervivencia los individuos suplementados con este antioxidante (Brown et al., 1998). IRIS (2023b) recomienda utilizar el tratamiento dietético en cualquier fase de la enfermedad, no sólo para la hipertensión, sino también para la proteinuria y la anemia. Por último, la dieta mejora el pronóstico al reducir la concentración de metabolitos que aumentan los niveles de urea en sangre (Hostetter et al., 1981). En un estudio realizado por Jacob et al. (2002), se llegó a la conclusión de que los pacientes tratados con pienso renal presentaban un 75% menos de uremia que los que no fueron tratados con pienso.

7.2. QUELANTES DEL FÓSFORO

El uso de quelantes de fósforo sin una restricción de fosfato previa en la dieta no es útil, ya que se ha comprobado que, administrando el quelante junto al alimento sin restricción de esta molécula, los resultados no son satisfactorios (Polzin, 2017). Jamal et al. (2013) realizó un estudio en humanos descubriendo que las personas con ERC que tomaron quelantes de fósforo redujeron considerablemente su mortalidad. Algunos de los quelantes de fósforo más utilizados en perros son el sevelamero, el lantano, el acetato cálcico, el carbonato cálcico y el quitosano (Polzin, 2017). El lantano ha mostrado más seguridad que los quelantes basados en calcio y además también reduce la absorción de oxalato, minimizando la aparición de nefrocalcionosis (Robijn et al., 2013). Por último, IRIS (2023b) recomienda restringir la concentración de fosfato en la dieta, además de administrar quelantes de fósforo en caso de que su concentración ascienda a 1,9 mmol/l.

7.3. ACIDOSIS METABÓLICA

El bicarbonato de sodio y el citrato de potasio ayudan a mantener la estabilidad del pH en pacientes con acidosis metabólica. Estos correctores pueden ser incluidos en la dieta o administrarse en forma de comprimidos (Polzin, 2017). En humanos se ha comprobado que el uso de bicarbonato ralentiza la progresión de la ERC (De Brito-Ashurst et al., 2009). Normalmente, con la administración de un pienso renal es suficiente, pero se pueden dar pequeñas dosis de estos fármacos y revisar tras 10 o 14 días el estado del paciente (Dibartola y Westropp, 2020). En estadio III y IV, IRIS (2023b) recomienda administrar carbonato sódico cuando la concentración de carbonato sea menor de 18 mmol/l.

7.4. FLUIDOTERAPIA

Corregir la deshidratación en pacientes con ERC es extremadamente beneficioso (Polzin, 2017). La administración de fluidos de forma subcutánea mejora el apetito, reduce la constipación y aumenta la actividad. El fluido utilizado suele ser Ringer Lactato, administrando dosis del mismo cada dos días en función del peso del animal. No obstante, es preferible que el animal beba por sí mismo o introducir agua por vía oral a través de un tubo de alimentación (Weir y Fink, 2005). La hipocalcemia, consecuencia de la ERC, es uno de los factores para tener en cuenta en la fluidoterapia. En perros es poco común, sin embargo, en pacientes sometidos a fluidoterapia en casos de síndrome urémico notorio, se debe revisar sus niveles de potasio para no causar una hipocalcemia iatrogénica. Para ello, la suplementación de fluidos con cloruro potásico es la mejor opción (Polzin, 2017). IRIS (2023b) recomienda corregir la deshidratación utilizando fluidos

isotónicos por vía intravenosa o subcutánea. Además, el animal debe contar con agua fresca a libre disposición e incluso se le puede administrar fluidoterapia de mantenimiento diariamente.

7.5. SIGNOS GASTROINTESTINALES DERIVADOS DE LA UREMIA

Los principales signos relacionados con la uremia son vómitos, náuseas e inanición (McLeland et al., 2014). Para el tratamiento de estos, se recomienda el uso de antihistamínicos H₂ (ranitidina, famotidina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) y sucralfato (Polzin, 2017). No obstante, el uso a largo plazo de omeprazol puede causar enfermedad renal aguda, por lo que hay que tenerlo en cuenta (Antonioni et al., 2015). Por otro lado, dado que la uremia provoca la activación del centro del vómito, además de estimularlo en el estómago, las terapias basadas en antieméticos (maropitant y ondansetrón) son efectivas para evitarlos. La mirtazapina y la cyproheptadina pueden utilizarse como estimulantes del apetito (Quimby et al., 2015). En situaciones extremas, se puede optar por la colocación de un tubo de esofagostomía para aportar el alimento con el objetivo de recuperar la condición corporal del paciente y para la administración de medicamentos orales.

7.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El objetivo del tratamiento es reducir la presión arterial sistólica a rangos entre 100-160 mmHg de presión arterial sistólica. Además de la medicación hipotensora, también se recomienda reducir la ingesta de sal. El tratamiento suele comenzar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) (benazeprilo, enalapril) a dosis recomendadas (Acierno et al., 2018). Si no se consiguen los efectos deseados se puede duplicar la dosis. No obstante, si una vez duplicada tampoco se consigue el objetivo, se puede combinar con bloqueantes de Calcio (telmisartán y losartán), siguiendo el mismo patrón. No obstante, hay planes terapéuticos que utilizan antes los bloqueadores de calcio que los iECA. Por último, pueden añadirse bloqueadores del receptor de la angiotensina (amlodipino) si no se consigue el efecto con los dos anteriores. La monitorización del paciente debe ser cada tres meses (Acierno et al., 2018) y el tratamiento es prácticamente de por vida. Si se detectan signos de hipotensión, hiperkalemia o aumento de la creatinina sérica hay que replantear el plan terapéutico. Finalmente, hay que recordar que la proteinuria mejora al suministrar estos fármacos antihipertensivos (Makani et al., 2013).

En el caso de la hipertensión, IRIS (2023b) sugiere reducir la presión por debajo de los 160 mmHg para evitar afecciones en otros órganos. Además, el tratamiento sugerido se basa en una dieta baja en sodio, iECA (incluso doblando la dosis antes de administrar el siguiente fármaco), añadir

bloqueantes de los canales de calcio y sumar a todo lo anterior bloqueadores de acción de la angiotensina (si no consiguen reducir los valores) (IRIS, 2023b).

7.7 PROTEINURIA

Siguiendo con lo anteriormente expuesto en el apartado de la hipertensión arterial, existen fármacos que pueden combinarse para tratar ambas afecciones. IRIS (2023b) recomienda investigar si existe alguna enfermedad glomerular subyacente, realizando una biopsia (en todos los estadios de la enfermedad salvo en el IV). Además, en casos en los que el UP/C supere el 0,5, se recomienda la administración de iECA, dieta renal y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), en caso de que los pacientes no presenten deshidratación o hipovolemia (Orozco, 2010). En el supuesto de tener niveles de albúmina por debajo de 20 g/l, se recomienda la administración de clopidogrel (IRIS, 2023b). Si los niveles de creatinina y UP/C descienden, y la albúmina sérica aumenta, tendríamos una buena respuesta (IRIS,2023b).

7.8. ANEMIA

La mejor forma de corregir la anemia es utilizando agentes estimulantes de la formación de glóbulos rojos (Polzin, 2017). El tratamiento se mantiene de 2 a 8 semanas, observando un aumento de la actividad, el apetito, la condición corporal y la sociabilidad como respuesta positiva. Algunos de los fármacos más utilizados son la epoetina alfa, la epoetina beta, la darbepoetina alfa y estimuladores de los receptores de EPO. La principal diferencia entre ellos es el nivel de aclaramiento renal y, en consecuencia, la duración de concentraciones efectivas del fármaco en sangre. Chalhoub, Langston y Eatroff (2011) comparan la pureza de estos fármacos con sus análogos de humanos para justificar la efectividad de ambas sustancias. No obstante, el uso de estas moléculas puede derivar en la síntesis de anticuerpos contra la EPO, por lo que su uso prolongado puede ser contraproducente (Cowgill et al., 1998). Otros síntomas adversos descritos por Chalhoub, Langston y Farrelly (2012) son hipertensión, temblores, vómitos e irritación en el punto de inoculación.

Para la anemia también existen recomendaciones por parte de IRIS como la dieta renal. Tanto el aporte de aminoácidos esenciales como el hierro son capaces de controlarla, aunque, si el hematocrito disminuye hasta un 20%, se recomienda instaurar un tratamiento con EPO sintética (actualmente no está permitido para uso veterinario). Además, la darbopoetina tiene menor efecto anafiláctico que la epoetina alfa y los anabolizantes no tienen un beneficio comprobado (IRIS, 2023b). Empero, una buena alimentación y el manejo de las úlceras para evitar pérdidas de sangre a nivel digestivo se consideran fundamentales (Polzin, 2017).

8. SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO

Tomando como ejemplo el trabajo de Dunaevich et al. (2020), realizado con 100 perros diagnosticados con ERC, se puede ver que el 35% no sobrevivió, ya sea porque fallecieron hospitalizados (duración media de hospitalización: 5 días) o porque fueron eutanasiados. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre la edad ni la condición corporal de los pacientes (Dunaevich et al., 2020).

En otro estudio realizado por O'Neill et al. (2013) con 228 perros diagnosticados con ERC, la supervivencia media fue de 226 días (112-326 de rango). Además, se estimó que los pacientes en estadio IRIS III tenían 2,6 veces más posibilidad de morir que los que se encontraban en estadio IRIS I y II. Mientras que los IRIS IV, tenían 4,7 veces más posibilidades respecto a IRIS I y II. Por otro lado, los pacientes con concentraciones de BUN por encima de 112 mg/dl tenían 7,8 veces más posibilidades de morir que los pacientes con valores por debajo de los 44 mg/dl (O'Neill et al., 2013).

Además, uno de los estudios de Polzin a este respecto (2017) apunta que la esperanza de vida es mayor en los perros alimentados con pienso renal, independientemente de los niveles de creatinina de cada grupo. En este trabajo se estimó una supervivencia media de 615 días en 21 perros (Polzin, 2017).

Igualmente, se debe considerar la proteinuria como un factor determinante en el pronóstico, incrementando en un 60% la mortalidad de los pacientes por el aumento de una unidad del UP/C (Jacob et al., 2005). También, la hipertensión es otro factor a tener en cuenta, ya que aumenta la probabilidad de padecer síndrome urémico y mortalidad, sin embargo, no se ha conseguido establecer relaciones directas entre valores de presión arterial sistólica y supervivencia (Jacob et al., 2003).

Por último, el trabajo realizado por Parker y Freeman (2011) establece que los animales con mejor condición corporal tienen mejores tasas de supervivencia.

VI. CONCLUSIONES

Una vez recopilada y expuesta toda la información acerca de la enfermedad renal crónica (ERC) canina, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El riñón es un órgano con importantes funciones para el organismo, como la filtración y la excreción de sustancias de desecho, el mantenimiento del equilibrio hídrico y ácido-base, y las funciones endocrinas.
2. Las glomerulopatías, seguidas de la amiloidosis, las complicaciones de la enfermedad renal aguda y la pielonefritis son los principales mecanismos patogénicos por los que se desarrolla la ERC.
3. Los datos de prevalencia de la enfermedad en la especie canina varían entre estudios y llegan a alcanzar el 1,5%. Los pacientes geriátricos, así como determinadas razas, son más susceptibles de padecerla.
4. Los signos clínicos más característicos de la enfermedad son la poliuria-polidipsia, la pérdida de peso, la debilidad y los vómitos.
5. El análisis de los marcadores séricos renales, junto con el urianálisis y el diagnóstico por imagen, son claves para diagnosticar la enfermedad. Recientemente se han descrito nuevos marcadores más precoces que facilitan su detección temprana.
6. La medición de las concentraciones sanguíneas de creatinina y SDMA, la determinación del UP/C y la medición de la presión arterial son necesarios para establecer el estadio de la enfermedad en que se encuentra el paciente.
7. Existen distintas opciones de tratamiento de la ERC que persiguen el retraso de su progresión o la reducción de los signos clínicos, y este se establece en función del estadio en que se encuentre el paciente y de acuerdo a las complicaciones asociadas.
8. El pronóstico de la enfermedad mejora considerablemente cuando se controlan la hipertensión arterial y la proteinuria, y se estabilizan los niveles de creatinina y urea en sangre.

CONCLUSIONS

Once all the information about canine chronic kidney disease (CKD) has been compiled and displayed, different conclusions can be drawn:

1. The kidney is an organ with important functions for the organism, such as the filtration and excretion of waste substances, the maintenance of water and acid-base balance and endocrine functions.

2. Glomerulopathies, followed by amyloidosis, complications of acute renal disease and pyelonephritis, are the main pathogenic mechanisms by which the CKD develops.
3. The prevalence data of the disease in the canine species vary between studies and reach 1,5%. Geriatric patients, as well as certain breeds, are more susceptible to suffering from it.
4. The most characteristic clinical signs of the disease are polyuria-polydipsia, weight loss, weakness and gastric juices.
5. Analysis of renal serum markers, together with urinalysis and diagnostic imaging are key to diagnosing the disease. Recently, new earlier markers have been described that facilitate early detection.
6. The measurement of blood concentrations of creatinine and SDMA, the determination of the UP/C and the measurement of blood pressure are necessary to establish the stage of the disease in which the patient is.
7. There are different treatment options for CKD that pursue its progression delay or the reduction of clinical signs, and this is established based on the stage the patient is in and according to the associated complications.
8. The prognosis of the disease improves considerably when arterial hypertension and proteinuria are controlled, and blood creatinine and urea levels are stabilized.

VII. VALORACIÓN PERSONAL

Gracias al desarrollo de esta revisión bibliográfica, he podido comprender de manera más profunda un tema de vital importancia en la ciencia veterinaria, además de alcanzar los objetivos propuestos al principio del trabajo.

Por mi parte, he intentado desempeñarlo con la mayor exigencia, rigor y dedicación posibles. Por otro lado, me he ajustado a los niveles de comprensión, legibilidad y presentación demandados en la realización de esta propuesta. Esta memoria también me ha servido para familiarizarme con las normas a las que han de ceñirse las publicaciones científicas, tanto a nivel de redacción como de citación y de referencias bibliográficas.

En suma, he aprendido a buscar información de calidad teniendo en cuenta los factores de exclusión definidos en la metodología, además de interpretar y sintetizar las principales obras relacionadas con el tema objeto de estudio.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Acierno, M.J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R.E., Papich, M., Stepien, R.L., y Syme, H.M. (2018). “ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats”. *Journal of veterinary internal medicine*. DOI: 10.1111/jvim.15331.

Alexander, R. T., y Dimke, H. (2017). “Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium”. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, Vol 312(5), pp. 998–1015. DOI: 10.1152/ajprenal.00032.2017.

Anderstam, B., Mamoun, A.-H., y Bergstrom, J. (1996). “Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat”. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol 7(12), pp. 2453–2460. DOI: 10.1681/ASN.V7112453.

Antoniou, T., Macdonald, E. M., Hollands, S., Gomes, T., Mamdani, M.M., Garg, A.X., Paterson, M.J., y Juurlink, D.N. (2015). *Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study.*, pp. 166–171. DOI: 10.9778/cmajo.20140074.

Blaine, J., Chonchol, M., y Levi, M. (2015). “Renal control of phosphate, calcium, and magnesium homeostasis”. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, Vol 10(7), pp. 1257–1272. DOI: 10.2215/CJN.09750913.

Bouillon, J., Snead, E., Caswell, J., Feng, C., Hélie, P., y Lemetayer, J. (2018). “Pyelonephritis in Dogs: Retrospective Study of 47 Histologically Diagnosed Cases (2005–2015)”. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol 32(1), pp. 249–259. DOI: 10.1111/jvim.14836.

Breshears, M. A., y Confer, A. W. (2017). “Chapter 11: The urinary system”. En Zachary, J. F., et al. *Pathologic basis of veterinarian disease*, 6ª Edición. ELSEVIER. pp. 642-680.

Brown, S. A. (1999). “Evaluation of chronic renal disease: a staged approach”. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, Vol 21(7), pp. 752–763. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/23751354/Evaluation-of-Chronic-Renal-Disease-A-Staged-Approach#> [Consultado 20-07-2023].

Brown, S. A. (2007). “Management of chronic kidney disease”. En Elliott, J., y Grauer, G. F., *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2nd ed., pp. 223–230). British Small Animal Veterinary Association.

Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Barsanti, J.A., Allen, T., Cowell, C., y Finco, D. R. (1998). "Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency". *J Lab Clin Med*, Vol 131, pp. 447–455. DOI: 10.1016/s0022-2143(98)90146-9.

Bryan, J. N., Henry, C. J., Turnquist, S. E., Tyler, J. W., Liptak, J. M., Rizzo, S. A., Sfiligoi, G., Steinberg, S. J., Smith, A. N., y Jackson, T. (2006). "Primary renal neoplasia of dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol 20(5) pp. 1155–1160. DOI: 10.1892/0891-6640(2006)20[1155:prnod]2.0.co;2.

Carlström, M., Wilcox, C. S., y Arendshorst, W. J. (2015). "Renal autoregulation in health and disease". *Physiological Reviews*, Vol 95(2), pp. 405–511. DOI: 10.1152/physrev.00042.2012.

Chakrabarti, S., Syme, H. M., y Brown, C. A. (2013). "Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction". *Vet Path*, Vol 50, pp. 147–155. DOI: 10.1177/0300985812453176.

Chalhoub, S., Langston, C. E., y Eatroff, A. (2011). "Anemia of renal disease. What is it, what to do, and what's new". *J Feline Med Surg*, Vol 13, pp. 629–640. DOI: 10.1016/j.jfms.2011.07.016

Chalhoub, S., Langston, C. E., y Farrelly, J. (2012). "The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases". *J Vet Intern Med*, Vol 26, pp. 363–369. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00864.x.

Climent, S. (2013) "Capítulo 19: Aparato Urinario". En Climent, S., Sarasa, M., Latorre, R., Muniesa, P., Terrado, J., y Climent, M. *Embriología y anatomía veterinaria – VOLUMEN II-CABEZA, APARATOS RESPIRATORIO, DIGESTIVO Y UROGENITAL, SNC Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS*. Editorial ACRIBIA, S.A. pp. 220-225.

Concordet, D., Vergez, F., Trumel, C., Diquélou, A., Lanore, D., Le Garrères, A., Pagès, J. P., Péchereau, D., Médaille, C., y Braun, J. P. (2008). "A multicentric retrospective study of serum/plasma urea and creatinine concentrations in dogs using univariate and multivariate decision rules to evaluate diagnostic efficiency". *Veterinary Clinical Pathology*, Vol 37(1), pp. 96–103. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2008.00007.x.

Cortadellas, O. J., y Fernández del Palacio, M. J. (2012). *Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Parte 1: evaluación del paciente con ERC*. Dipòsit Digital de Documents de la UAB. Disponible en

<https://ddd.uab.cat/pub/artpub/2012/130278/clivetpeganiv32n4p215.pdf>. [Consultado 15-07-2023].

Cortadellas, O., Fernández del Palacio, M. J., y Bayón, A. (2006). "Systemic hypertension in dogs with Leishmaniasis: Prevalence and clinical consequence". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol 20, pp. 941–947. DOI: 10.1892/0891-6640(2006)20[941:shidwl]2.0.co;2.

Cowgill, L. D., James, K. M., Levy, J. K., Browne, J. K., Miller, A., Lobingier, R. T., y Egrie, J. C. (1998). "Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure". *J Small Anim Pract*, pp. 521–528.

Da, J., Xie, X., Wolf, M., Disthabanchong, S., Wang, J., Zha, Y., Lv, J., Zhang, L., y Wang, H. (2015). "Serum Phosphorus and Progression of CKD and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies". *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, Vol 66(2), pp. 258–265. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.009.

Dantzer, W. H. (2005). "Challenges and intriguing problems in comparative renal physiology". *Journal of Experimental Biology*, Vol 208(Pt 4), pp. 587–594. DOI: 10.1242/jeb.01456.

De Brito-Ashurst, I., Varagunam, M., Raftery, M. J., y Yaqoob, M. M. (2009). "Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional estatus". *Journal of the American Society of Nephrology: cap* 20(9), pp. 2075–2084. DOI: [10.1681/ASN.2008111205](https://doi.org/10.1681/ASN.2008111205).

Dibartola, S. P. y Westropp, J.D. (2020). "Chapter 41: Acute Kidney injury and Chronic kidney disease". En W. Nelson R., Couto G.C. *Small Animal Internal Medicine (6th ed.)*. Elsevier. Pp. 686-703.

Dittmer, K. E., Perera, K. C., y Elder, P. A. (2017). "Serum fibroblast growth factor 23 concentrations in dogs with chronic kidney disease". *Res Vet Sci*, Vol 114. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.06.013.

Duffy, M. E., Specht, A., y Hill, R. C. (2015). "Comparison between Urine Protein: Creatinine Ratios of Samples Obtained from Dogs in Home and Hospital Settings". *Journal of veterinary internal medicine*, 29(4), pp. 1029–1035. DOI:10.1111/jvim.12836.

Dunaevich, H., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., y Segev, G. (2020). "Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival". *Journal of Veterinary Internal Medicine*. DOI:10.1111/jvim.15931.

Fettman, M. J., Coble, J. M., Hamar, D. W., Norrdin, R. W., Seim, H. B., Kealy, R. D., Rogers, Q. R., McCrea, K., y Moffat, K. (1992). "Effect of dietary phosphoric acid supplementation on acid-base balance and mineral and bone metabolism in adult cats". *American journal of veterinary research*, vol 53(11), pp. 2125–2135.

Finch, N. C., Syme, H. M., y Elliott, J. (2018). "Repeated measurements of renal function in evaluating its decline in cats". *J Feline Med Surg*. DOI: 10.1177/1098612X18757591.

Geddes, R. F., Finch, N. C., Syme, H. M., y Elliott, J. (2013). "The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease". *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio)* Vol 23(2), pp. 122–133. DOI: 10.1111/vec.12032.

Goldstein, R., Marks, S. y Kass, P. (1998). "Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure". *Journal of Small Animal Practice*, pp. 826–828. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743721>. [Consultado 17-07-2023].

Hamm, L. L., Nakhoul, N., y Hering-Smith, K. S. (2015). "Acid-Base Homeostasis". *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, Vol 10(12), pp. 2232–2242. DOI: [10.2215/CJN.07400715](https://doi.org/10.2215/CJN.07400715).

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., y Jewell, D. E. (2014). "Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 28(6), pp. 1676–1683. DOI: 10.1111/jvim.12445.

Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G., Venkatachalam, M. A., y Brenner, B. M. (1981). "Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation". *The American journal of physiology*, Vol 241(1), pp. 85–93. DOI: 10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85

International Renal Interest Society. (2023a). *IRIS Staging of CKD (modified 2023)*. Disponible en: <https://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>. [Consultado 25-07-2023].

International Renal Interest Society. (2023b). *Treatment recommendations for CKD in dogs*. Disponible en: [4a. IRIS-DOG-Treatment Recommendations 2023 approved V3 \(iris-kidney.com\)](https://www.iris-kidney.com/guidelines/treatment-recommendations-for-ckd-in-dogs.html) [Consultado 25-07-2023].

Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Lekcharoensuk, C., Allen, T. A., Kirk, C. A., y Swanson, L. L. (2003). "Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol 222(3), pp. 322–329. DOI: 10.2460/javma.2003.222.322.

Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Allen, T. A., Kirk, C. A., Neaton, J. D., Lekcharoensuk, C., y Swanson, L. L. (2002). "Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol 220(8), pp. 1163–1170. DOI: 10.2460/javma.2002.220.1163.

Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Kirk, C. A., Allen, T. A., y Swanson, L. L. (2005). "Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol 226(3), pp. 393–400. DOI: 10.2460/javma.2005.226.393.

Jamal, S. A., Vandermeer, B., Raggi, P., Mendelssohn, D. C., Chatterley, T., Dorgan, M., Lok, C. E., Fitchett, D., y Tsuyuki, R. T. (2013). "Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis". *Lancet*, Vol 382, pp. 1268–1277. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60897-1.

King, L. G., Giger, U., Diserens, D., y Nagode, L. A. (1992). "Anemia of chronic renal failure in dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, pp. 264–270. DOI:10.1111/j.1939-1676.1992.tb00350.x.

Klein, M., Cockerell, G., Harris, C. K., Withrow, S., Lulich, J., Ogilvie, G., Norris, A., Harvey, H., Richardson, R., y Fowler, J.D. (1988). "Canine primary renal neoplasms: a retrospective review of 54 cases". *Journal of the American Animal Hospital Association*, Vol 24(5), pp. 443–452. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Canine-primary-renal-neoplasms%3A-Aretrospective-of-Klein-Cockerell/08e1c65eb345cd54da716420fa9ead44f32a0a91>.

[Consultado 26-07-2023].

Knepper, M. A., Kwon, T. H., y Nielsen, S. (2015). "Molecular physiology of water balance". *The New England journal of medicine*, Vol 372(14), pp. 1349–1358. DOI: [10.1056/NEJMr1404726](https://doi.org/10.1056/NEJMr1404726).

Lachmann, H. J., Goodman, H. J., Gilbertson, J. A., Gallimore, J. R., Sabin, C. A., Gillmore, J. D., y Hawkins, P. N. (2007). "Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis". *The New England journal of medicine*, Vol 356(23), pp. 2361–2371. DOI: [10.1056/NEJMoa070265](https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265)

Lingaas, F., Tengvall, K., Jansen, J. H., Pelander, L., Hurst, M. H., Meuwissen, T., Karlsson, A., Meadows, J.R.S., Sundström, E., Thoresen, S.I., Arnet, E.F, Guttersrud, O. A., Kierczak, M., Hytönen, M. K., Lohi, H., Hedhammar, A., Lindblad-Toh, K., y Wang, C. (2023). "Bayesian mixed model analysis uncovered 21 risk loci for chronic kidney disease in boxer dogs". *PLOS Genetics*, Vol 19, e1010599. DOI: [10.1371/journal.pgen.1010599](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010599).

Loniewski, I., y Wesson, D. E. (2014). "Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression". *Kidney international*, Vol 85(3), pp. 529–535. DOI: 10.1038/ki.2013.401.

Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Kolar, L. M., y Klausner, J. S. (1999). "Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol 214(9), pp. 1336–1341. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/12979832_Health_status_and_population_characteristics_of_dogs_and_cats_examined_at_private_veterinary_practices_in_the_United_States. [Consultado 23-07-2023].

Makani, H., Bangalore, S., Desouza, K. A., Shah, A., y Messerli, F. H. (2013). "Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials". *BMJ (Clinical research ed.)*, Vol 346, pp. 360-375. DOI: [10.1136/bmj.f360](https://doi.org/10.1136/bmj.f360).

McDonough, A. A., y Youn, J. H. (2017). "Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits". *Physiology (Bethesda, Md.)*, Vol 32(2), pp. 100–111. DOI: [10.1152/physiol.00022.2016](https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2016).

McLeland, S. M., Lunn, K. F., Duncan, C. G., Refsal, K. R., y Quimby, J. M. (2014). "Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 28(3), pp. 827–837. DOI: [10.1111/jvim.12342](https://doi.org/10.1111/jvim.12342)

Meuten, D. J. (Ed.). (2002). *Tumors in Domestic Animals (4th ed.)*. Iowa State Press. DOI: 10.1002/9781119181200.

Meyer, T., Scholey, J., y Brenner, B. (1991). "Nephron adaptation to renal injury". Rector, F. (Ed.), *The Kidney* (4th ed., pp. 1871–1908). Saunders.

Michael, H., Szlosek, D., Clements, C., y Mack, R. (2022). "Symmetrical Dimethylarginine: Evaluating Chronic Kidney Disease in the Era of Multiple Kidney Biomarkers". *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol 52(3), pp. 609–629. DOI:[10.1016/j.cvsm.2022.01.003](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.003).

Minkus, G., Reusch, C., y Horauf, A. (1994). "Evaluation of renal biopsies in cats and dogs - histopathology in comparison with clinical data". *Journal of Small Animal Practice*, Vol 35(10), pp. 465–472. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1994.tb03952.x.

- Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Rakitin, A., Aguiar, J., y Relford, R. (2015). "Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 29(4), pp. 1036–1044. DOI: [10.1111/jvim.12835](https://doi.org/10.1111/jvim.12835).
- Nagode, L. A., Chew, D. J., y Podell, M. (1996). "Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent of suppress toxic hyperparathyroidism". *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol 26(6), pp. 1293–1330. DOI: [10.1016/s0195-5616\(96\)50130-0](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(96)50130-0).
- Neumann, J., Ligtenberg, G., Klein, I. I., Koomans, H. A., y Blankestijn, P. J. (2004). "Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment". *Kidney international*, Vol 65(5), pp. 1568–1576. DOI: [10.1111/j.1523-1755.2004.00552.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00552.x).
- O'Neill, D. G., Elliott, J., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., y Brodbelt, D. C. (2013). "Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 27(4), pp. 814–821. DOI: [10.1111/jvim.12090](https://doi.org/10.1111/jvim.12090).
- Orozco, R. (2010). "Prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC)". *Revista Médica Clínica Las Condes*, Vol 5, pp. 779-789. DOI: [10.1016/S0716-8640\(10\)70600-3](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70600-3).
- Pallone, T. L., Edwards, A., y Mattson, D. L. (2012). "Renal medullary circulation". *Comprehensive Physiology*, Vol 2(1), pag. 97–140. DOI: [10.1002/cphy.c100036](https://doi.org/10.1002/cphy.c100036).
- Pannabecker, T. L. (2013). "Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla". *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, Vol 304(7), pp. 488–R503. DOI: [10.1152/ajpregu.00456.2012](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00456.2012).
- Parker, V. J., y Freeman, L. M. (2011). "Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 25(6), pp. 1306–1311. DOI: [10.1111/j.1939-1676.2011.00805.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00805.x).
- Pelander, L., Häggström, J., Larsson, A., Syme, H., Elliott, J., Heiene, R., y Ljungvall, I. (2019). "Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 33(2), pp. 630–639. DOI: [10.1111/jvim.15445](https://doi.org/10.1111/jvim.15445).

Penninck, D., y d'Anjou, M. A. (2015) "Chapter 10: Kidneys and ureters". En Penninck, D., y d'Anjou, M. A. *Atlas of small animal ultrasonography. Second edition.* pp. 331-335. Ed. Wiley Blackwell.

Pereira, R. C., Juppner, H., Azucena-Serrano, C. E., Yadin, O., Salusky, I. B., y Wesseling-Perry, K. (2009). "Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease". *Bone*, Vol 45(6), pp. 1161–1168. DOI: [10.1016/j.bone.2009.08.008](https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.08.008).

Peters, R. M., Goldstein, R. E., Erb, H. N., y Njaa, B. L. (2005). "Histopathologic features of canine uremic gastropathy: a retrospective study". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 19(3), pp. 315–320. DOI: [10.1892/0891-6640\(2005\)19\[315:hfcug\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[315:hfcug]2.0.co;2).

Polzin, D.J. (2017). "Capítulo 324. Chronic kidney disease" En Ettinger J.S., Feldman E.C. y Côté E. *Textbook of veterinary internal medicine (8th ed.)*. ELSEVIER. Pp. 4693-4734.

Polzin, D. J. (2011). "Chronic kidney disease in small animals". *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol 41(1), pp. 15–30. DOI: [10.1016/j.cvsm.2010.09.004](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.004).

Polzin, D. J. (2013). "Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats". *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio)*, Vol 23(2), pp. 205–215. DOI: [10.1111/vec.12034](https://doi.org/10.1111/vec.12034).

Quimby, J. M., Brock, W. T., Moses, K., Bolotin, D., y Patricelli, K. (2015). "Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial". *Journal of feline medicine and surgery*, Vol 17(8), pp. 692–697. DOI: [10.1177/1098612X14555441](https://doi.org/10.1177/1098612X14555441).

Relford, R., Robertson, J., y Clements, C. (2016). "Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals". *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol 46(6), pp. 941–960. DOI: [10.1016/j.cvsm.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.010).

Renneke, H. G., y Denker, B. M. (2014). "Signs and symptoms of chronic renal failure". En Alpern, R. J., Hebert, S. C., y Shapiro, J. I. (Eds.), *Renal Pathophysiology: The Essentials* (4th ed., pp. 339–363). Lippincott, Williams & Wilkins.

Robijn, S., Vervaet, B. A., Hoppe, B., D'Haese, P. C., y Verhulst, A. (2013). "Lanthanum carbonate inhibits intestinal oxalate absorption and prevents nephrocalcinosis after oxalate loading in rats". *The Journal of urology*, Vol 189(5), pp. 1960–1966. DOI: [10.1016/j.juro.2012.12.004](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.004).

Rudinsky, A. J. (2018). "Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease". *J Vet Intern Med*, Vol 32(6). DOI: [10.1111/jvim.15322](https://doi.org/10.1111/jvim.15322).

Schewedhelm, E. y Böger, R. H. (2011). "The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease". *Nature reviews. Nephrology*, Vol 7(5), pp. 275-285. DOI:10.1038/nrneph.2011.31.

Seo, D., Yang, Y., Hwang, S. H., Jung, J. H., Cho, S., Choi, G., y Kim, Y. (2022). "Serum uromodulin in dogs with chronic kidney disease". *Journal of veterinary internal medicine*, Vol 36(6), pp. 2071–2078. DOI: [10.1111/jvim.16579](https://doi.org/10.1111/jvim.16579).

Skorecki, K., Chertow, G. M., y Marsden, P. A. (Eds.). (2016). *Brenner & Rector's the Kidney* (10th ed.). Elsevier.

Tatematsu, S., Wakino, S., Kanda, T., Homma, K., Yoshioka, K., Hasegawa, K., Sugano, N., Kimoto, M., Saruta, T., y Hayashi, K. (2007). "Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease". *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, Vol 18(3), pp. 741–749. DOI: [10.1681/ASN.2006040367](https://doi.org/10.1681/ASN.2006040367).

Taylor, A. J., Lara-Garcia, A., y Benigni, L. (2014). "Ultrasonographic characteristics of canine renal lymphoma. Veterinary radiology & ultrasound". *The official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, Vol 55(4), pp. 441–446. DOI: [10.1111/vru.12152](https://doi.org/10.1111/vru.12152).

Tuñón, M.T., (2020). "Parte VI. Tema 35: Fisiología del riñón". En García Sacristán, A. *Fisiología veterinaria (2a. ed.)*. Madrid: Editorial Tébar Flores. pp. 505-515. Disponible en: eLibro [Consultado 14-07-2023].

Verlander J.W (2020). "Section VII: Renal physiology". En Klein, B. G., y Cunningham, J. G. *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. ELSEVIER. Pp. 480-518.

Weiner, I. D., y Verlander, J. W. (2017). "Ammonia Transporters and Their Role in Acid-Base Balance". *Physiological reviews*, Vol 97(2), pp. 465–494. DOI: [10.1152/physrev.00011.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2016).

Weir, M. R., y Fink, J. C. (2005). "Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary". *American journal of kidney diseases. The official journal of the National Kidney Foundation*, Vol 45(1), pp. 176–188. DOI <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.08.041>.

Wolf, G., Chen, S., Han, D. C., y Ziyadeh, F. N. (2002). "Leptin and renal disease". *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, Vol 39(1), pp. 1–11. DOI: [10.1053/ajkd.2002.29865](https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.29865).

Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., y Yerramilli, M. (2016). "Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics". *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol 46(6), pp. 961–993. DOI: [10.1016/j.cvsm.2016.06.011](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011).